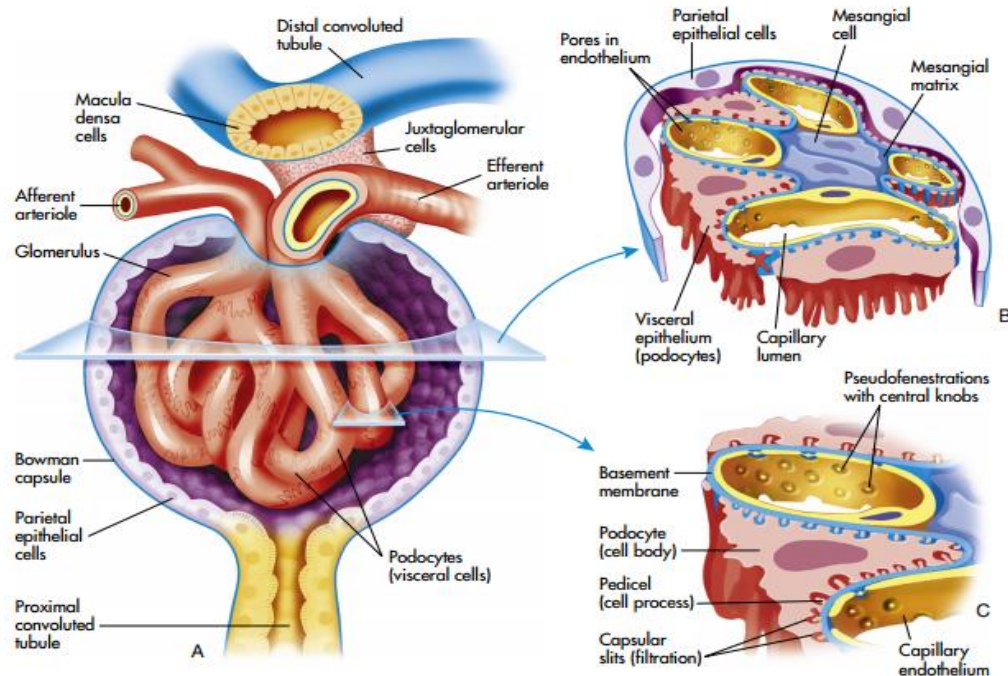


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Glomerulus

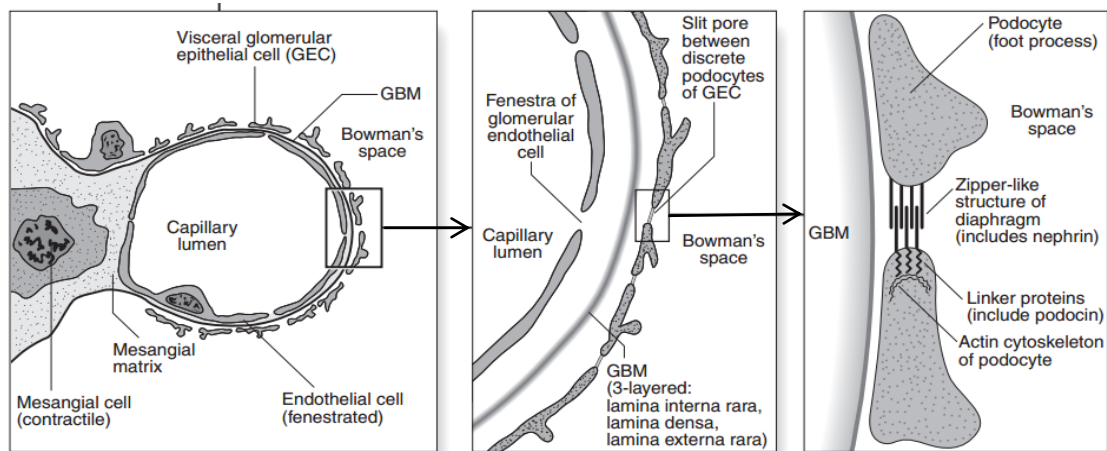


**Gambar 2. 1** Anatomi glomerulus dan jukstaglomerular apparatus (McCance & Huether, 2014).

Setiap ginjal manusia memiliki sekitar satu juta glomerulus yang masing – masing merupakan jaringan kapiler. Glomerulus terletak diantara arteriol afferen dan arteriol efferen. Arteriol afferen berfungsi sebagai jalur masuknya darah ke dalam glomerulus, sementara arteriol efferen berfungsi untuk membawa keluar darah dari glomerulus menuju kapiler peritubular. Berbeda dari kapiler sistemik lainnya, pada kapiler glomerulus tekanan hidrostatik dipertahankan tetap tinggi sepanjang kapiler tersebut, yaitu rata – rata 60 mmHg yang memungkinkan filtrasi berjalan dengan efisien (Field *et al.*, 2010; McCance & Huether, 2014).

Glomerulus terdiri atas tiga sel intrinsik, yaitu sel endotel glomerulus, membran basal glomerulus, dan sel epitel viseral (podosit). Dalam melakukan filtrasi, setiap sel tersebut memiliki dua komponen barier yaitu barier molekul anionik sesuai muatan molekul dan barier molekul besar sesuai dengan ukuran molekul. Barier filtrasi tersebut memungkinkan pergerakan air, elektrolit, molekul – molekul kecil ke kapsula bowman dan mempertahankan makromolekul seperti

protein plasma. Integritas barier filtrasi akan terganggu pada penyakit – penyakit glomerulus, terutama yang berhubungan dengan cedera podosit (Cross, 2019).



**Gambar 2. 2** Struktur sel intrinsik glomerulus (Field *et al.*, 2010).

Sel endotel glomerulus terdiri atas pori – pori transeluler berbentuk bulat hingga oval dengan ukuran diameter 50 – 100 nm. Pori – pori transeluler tersebut dianggap lemah di sitoplasma sel endotel, sehingga memungkinkan substansi besar seperti molekul albumin dapat melewati pori – pori tersebut. Meskipun demikian, sel endotel glomerulus memiliki lapisan pada permukaan sel yang disebut dengan “glikokaliks” yang berikatan secara kovalen dengan membran sel endotel. Glikokaliks tersusun atas proteoglikan (glipikan dan sindekan) dan sialoprotein. Glikokaliks dalam kondisi normal dapat menghambat lolosnya molekul albumin atau protein lainnya dalam proses filtrasi. Oleh sebab itu, kerusakan glikokaliks sel endotel glomerulus secara klinis tampak sebagai kondisi albuminuria (Turner *et al.*, 2016).

Membran basal glomerulus dianggap memiliki peran yang paling penting dalam proses filtrasi di glomerulus. Membran basal glomerulus tersusun atas struktur trilamina, yaitu lamina densa yang dibatasi oleh dua lapisan yang kurang padat yakni lamina internal dan eksternal. Membran basal ini mengandung kolagen tipe IV, laminin, nidogen dan proteoglikan tersulfasi, yang mana komponen penyusun penting membran basal glomerulus ini ialah kolagen tipe IV. Komponen – komponen tersebut disusun sedemikian rupa, sehingga pori – pori diskrit dari komponen tersebut akan mencegah pergerakan dari molekul yang

berukuran besar (selektivitas ukuran) dan yang bermuatan ion (selektivitas ion) dalam melintasi membran basal glomerulus (Field *et al.*, 2010; Toblli, 2012).

Sel epitel viseral memiliki suatu lapisan yang terdiri atas sel – sel yang berdiferensiasi yang disebut dengan podosit. Setiap podosit terdiri atas nukleus dan sitoplasma yang mengalami pembelahan membentuk suatu lekukan kecil seperti jari yang berinterdigitasi dengan struktur yang serupa dari sel yang berdekatan dan menutupi kapiler. Proses interdigitasi ini dikenal sebagai pedikel atau *foot process*. Ruang antara foot process yang berdekatan dikenal sebagai celah filtrasi yang kemudian bergabung bersama dalam suatu membrane tipis yang disebut dengan diafragma celah pori (*slit diaphragm*). Diafragma celah pori tersebut terdiri atas kompleks protein nefrin transmembran, NEPH1 hingga NEPH3, podosin, *Fat 1*, VE – *cadherin*, dan P – *cadherin*. Mutasi pada NEPH1 dan podosin menyebabkan proteinuria (Fogo *et al.*, 2014).

Indikator fungsi ginjal dapat diketahui melalui pengukuran laju filtrasi glomerulus (*Glomerular Filtration Rate* / GFR). Nilai GFR dipengaruhi oleh kondisi arteriol afferen dan efferen, serta tekanan arteri ginjal. Peningkatan nilai GFR disebabkan oleh vasodilatasi arteriol afferen yang menginduksi peningkatan tekanan hidrostatik kapiler glomerulus, sehingga mengakibatkan timbulnya vasokonstriksi arteriol efferen (Bhaskar & Oommen, 2017). GFR dapat diturunkan dengan cara mengubah tekanan darah kapiler glomerulus melalui jalur simpatis pada arteriol afferen, sebagai bagian dari respon refleksi baroreseptor yang mengkompensasi atas perubahan tekanan darah arteri. Ketika tekanan darah sistemik turun terlalu rendah, maka jalur simpatis akan menginduksi vasokonstriksi arteriol efferen, yang selanjutnya diikuti dengan penurunan tekanan hidrostatik glomerulus. Akibatnya, terjadi vasodilatasi arteriol efferen yang akan mengakibatkan penurunan GFR (Sherwood, 2016).

## **2.2 Sindrom Nefrotik**

### **2.2.1 Definisi Sindrom Nefrotik**

Sindrom nefrotik (SN) adalah gejala klinik yang didefinisikan sebagai proteinuria > 3,5 g/hari pada orang dewasa dan 40 mg/m<sup>2</sup>/jam pada anak – anak yang dikaitkan dengan kondisi hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia (Feehally *et al.*, 2019). Sindrom ini muncul sebagai akibat kegagalan glomerulus

dalam memfiltrasi protein ke kapsula bowman. Hal ini menyiratkan adanya kelainan struktural dalam filter glomerulus (Steddon *et al.*, 2014).

SN pada orang dewasa ditandai dengan proteinuria kisaran nefrotik dengan kadar protein urin  $> 3,0 - 3,5$  g/hari, atau hasil urinalisis dipstik ialah 3+ - 4+, atau rasio protein kreatinin urin  $> 3 - 3,5$  mg/mg. Lolosnya sejumlah besar protein serum ke dalam urin menyebabkan tubuh mengalami hipoalbuminemia dengan konsentrasi serum albumin mencapai  $< 2,5$  g/dL, sehingga memicu timbulnya edema dan sintesis lipoprotein di hati yang berlebihan. Selain lipoprotein, terjadi pula peningkatan kadar kolesterol total hingga mencapai  $> 500$  mg/dL. Sementara itu, pada anak-anak SN ditandai dengan proteinuria  $> 40$  mg/m<sup>2</sup>/jam atau hasil urinalisis dipstik ialah 3+ atau rasio kreatinin pertama  $> 2 - 3$  mg/mg atau  $> 300$  mg/dL dengan gejala umum adalah edema (Duffy *et al.*, 2015; Kaneko, 2016; McCloskey & Maxwell, 2017; Kliegman *et al.*, 2018; Feehally *et al.*, 2019).

### **2.2.2 Epidemiologi Sindrom Nefrotik**

SN merupakan suatu penyakit yang terjadi di seluruh dunia dengan angka kejadian tahunan pada anak usia di bawah 16 tahun ialah 2 – 7 kasus baru per 100.000 anak dalam prevalensi 16 kasus per 100.000 anak, yang mana insiden puncak SN terjadi di usia 2 – 5 tahun. Tingkat kejadian SN pada anak 15 kali lebih tinggi daripada SN pada usia dewasa (Abolwafa & Hossein, 2018).

Menurut studi penelitian pada tahun 2016, diperkirakan terdapat 2 – 4 per 100.000 anak di Inggris dengan SN setiap tahunnya. Mayoritas pasien berusia kurang dari 6 tahun (80%) dan terdapat predisposisi pada anak laki – laki (2 : 1) (Wang & Greenbaum, 2019). Dibandingkan dengan Eropa, Asia Selatan memiliki insiden SN yang lebih tinggi, yaitu sebesar 7,4 – 16,9 per 100.000 orang (Chanchlani & Parekh, 2016).

Berdasarkan studi analisis yang dilakukan di Jepang selama periode 1995 – 2014, diketahui bahwa angka kematian akibat SN dengan rentang usia 0 –  $>80$  tahun mengalami peningkatan di setiap periodenya. Studi analisis periode 1995 – 1999 pada kelompok laki – laki, didapatkan jumlah kematian sebesar 1102 kematian tiap 100.000 kasus, yang mengalami peningkatan hingga akhir periode 2014 yaitu sebanyak 1456 kematian. Data yang serupa didapatkan dari kelompok perempuan, yang mana pada periode 1995 – 1999 didapatkan sebanyak 1212

kematian akibat SN dan meningkat sebanyak 1397 kematian di akhir periode 2014 (Wakasugi *et al.*, 2017). SN juga telah dilaporkan menjadi penyebab pada 447 kematian di Jepang, 243 kematian di Mesir, dan 153 kematian di negara perserikatan (US) dalam tiap tahun (Khider *et al.*, 2017).

Di Indonesia, SN merupakan penyakit ginjal paling banyak yang menyerang anak – anak dengan persentase hingga 35 % (Avner *et al.*, 2016). Di Indonesia telah dilaporkan sebanyak 6 per 100.000 anak dengan SN tiap tahunnya dengan perbandingan laki – laki dan perempuan adalah 2 : 1. Hingga pertengahan abad ke – 20, morbiditas SN diperkirakan akan terus meningkat yaitu melebihi 50% (Pramana *et al.*, 2013). Menurut Ismail *et al.*, 2012, data di laboratorium / SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unibraw – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Januari 2002 hingga Desember 2006, menunjukkan terdapat 101 (34 %) pasien SN dari 297 kasus penyakit ginjal.

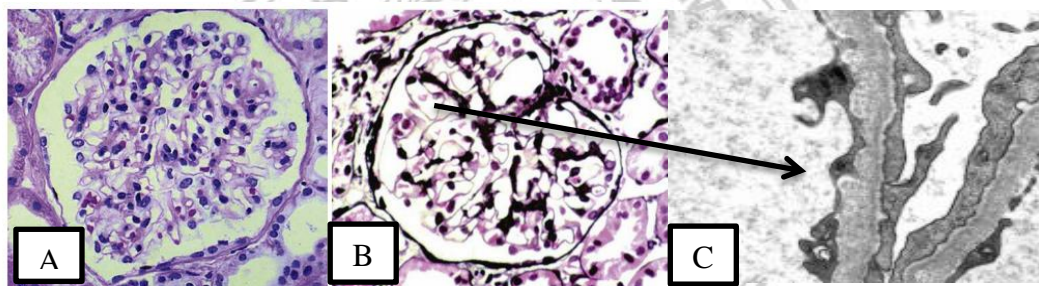
### **2.2.3 Etiologi Sindrom Nefrotik**

Sindrom nefrotik terjadi akibat kegagalan glomerulus dalam memfiltrasi protein ke kapsula bowman karena adanya kelainan struktural atau kerusakan pada dinding kapiler glomerulus (Steddon *et al.*, 2014). Berdasarkan penyebabnya, SN dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu SN primer dan SN sekunder. SN primer dikaitkan dengan kondisi idiopatik dan kongenital. SN idiopatik menunjukkan adanya kelainan pada struktur glomerulus tanpa diketahui penyebabnya, sedangkan SN kongenital berkaitan dengan kelainan genetika atau bawaan lahir. Berdasarkan histopatologinya, SN idiopatik dibedakan menjadi tiga, yaitu *minimal change disease* (MCD), *focal and segmental glomerulosclerosis* (FSGS) dan *membranous nephropathy* (MN). Sementara itu, bentuk SN sekunder terjadi akibat penyakit sistemik, seperti infeksi, diabetes melitus, penyakit lupus sistemik, dan amiloidosis (Teeninga, 2013; McCance & Huether, 2014).

*Minimal change disease* (MCD) merupakan penyebab utama SN pada anak – anak. Hampir 80 % kasus MCD terjadi pada anak – anak dengan usia < 6 tahun (rata – rata usia 2,5 tahun). Sementara itu, hanya sekitar 15 – 20 % kasus MCD terjadi pada orang dewasa. Penyebab MCD tidak diketahui dengan jelas, tetapi beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat abnormalitas dari sel T sistemik yang menghasilkan sitokin dan faktor permeabilitas yang dapat



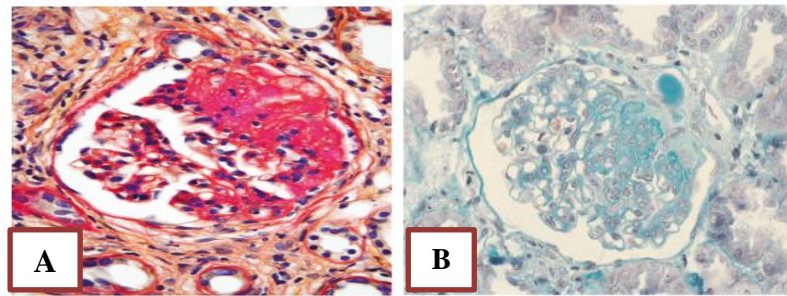
mengurangi komponen anion pada membran basal glomerulus sehingga memungkinkan protein lolos ketika proses filtrasi. Selain itu tubuh memproduksi IL-13 secara berlebih, sehingga faktor – faktor tersebut mempengaruhi podosit secara langsung dan menyebabkan hilangnya *foot process* (tonjolan kaki podosit) hingga menyebabkan proteinuria. Pemeriksaan dengan mikroskop cahaya didapatkan kondisi glomerulus dan tubulus ginjal yang normal atau ditemukan adanya perubahan ringan pada glomerulus, seperti pembengkakan sel epitel viseral. Selain itu, terdapat gambaran tubulus kontortus proksimal yang meresorpsi lipid dan protein yang terdapat dalam filtrat glomerulus atau yang biasa disebut dengan nefrosis lipid. Pengamatan dengan mikroskop elektron, menunjukkan lenyapnya *foot process* podosit, vakuolisasi sel epitel, dan pembentukan mikrovili, yang mana transformasi ini berkorelasi dengan tingkat keparahan proteinuria pada pasien SN (McCance & Huether, 2014; Swiatecka-Urban *et al.*, 2017; Cross, 2019).



**Gambar 2. 3** A. Glomerulus normal. B & C. *Minimal change disease* (Singh & Loscalzo, 2019; Swiatecka-Urban *et al.*, 2017).

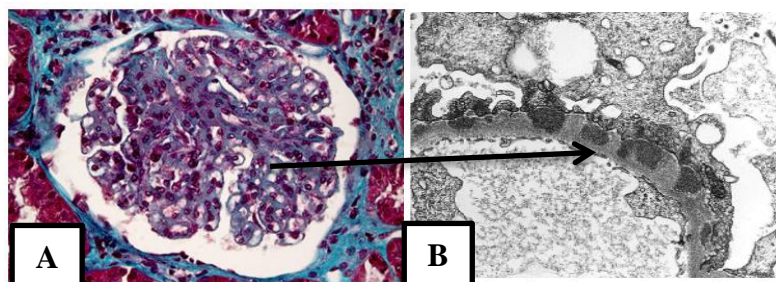
*Focal and segmental glomerulosclerosis* (FSGS) merupakan subset histopatologis lain dari SN idiopatik. FSGS menjadi penyebab SN sekitar 40 % kasus pada orang dewasa dan 10 – 15 % pada anak – anak. FSGS mencakup bentuk primer dan sekunder. FSGS primer merupakan bentuk kelainan pada glomerulus berupa cedera podosit yang tidak diketahui penyebabnya, sedangkan bentuk FSGS sekunder merupakan bentuk kelainan glomerulus yang disebabkan oleh genetik, induksi obat, dan penyakit sistemik. FSGS merupakan penyakit progresif yang menghasilkan proliferasi endotel dan mesangial dengan oklusi dan sklerosis kapiler glomerulus. Pemeriksaan dengan mikroskop cahaya menunjukkan adanya lesi sklerotik pada sebagian daerah (fokal) glomerulus di area segmental. Selain sklerosis glomerulus, terlihat pula adanya ekspansi matriks

mesangial, hiperseluleritas endokapiler, dan hyalinosis (endapan hialin di dinding kapiler glomerulus) (Steddon *et al.*, 2014; Turner *et al.*, 2016).



**Gambar 2. 4** A. Histopatologi FSGS primer. B. FSGS dengan hialinosis (Turner *et al.*, 2016).

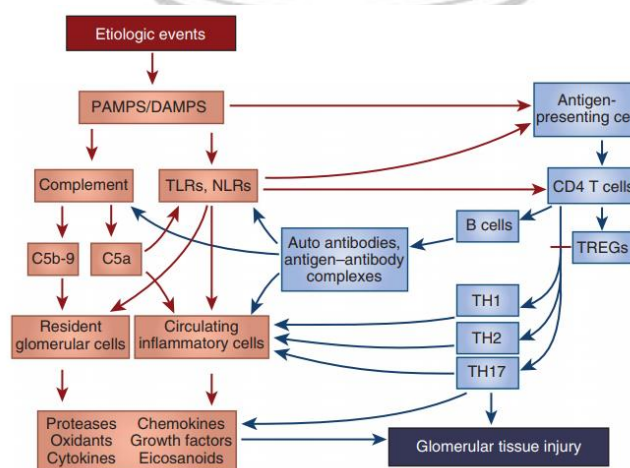
*Membranous nephropathy* (MN) adalah salah satu penyebab paling umum SN pada orang dewasa, dengan insiden puncak terjadi pada umur 40 – 60 tahun dengan rasio laki – laki : perempuan sebesar 2 :1. Sebanyak 75 – 85 % MN idiopatik terjadi pada orang dewasa dan hanya sekitar 25 % terjadi pada anak – anak. MN disebabkan oleh deposisi subepitel dari antibodi (subkelas Ig G4) terhadap antigen (reseptor protein fosfolipase A2/ PLA2R) yang terdapat di podosit glomerular dan mengaktifasi peradangan yang dimediasi oleh komplemen (C5b – C9) dengan cedera, sehingga terjadi pelepasan mediator inflamasi oleh sel mesangial dan sel epitel. Akibatnya, terjadi peningkatan permeabilitas membran, penebalan membran glomerulus, dan berakhir pada sklerosis glomerulus. Pengamatan dengan mikroskop elektron ditemukan adanya deposit di sepanjang membran basal glomerulus, sehingga terjadi penebalan membran basal glomerulus. Sementara itu, pengamatan di bawah mikroskop imunofluoresen ditemukan adanya deposit granular IgG dan C3 (Cross, 2013; McCance & Huether, 2014; Singh & Loscalzo, 2019).



**Gambar 2. 5** A & B. Histopatologi MN dengan deposit sel - sel imun (Fogo *et al.*, 2015; Murtas & Ghiggeri, 2016).

Bentuk primer SN lainnya ialah SN kongenital, yang biasanya muncul pada sejak bayi dilahirkan atau saat bayi berusia 3 bulan. SN kongenital dikaitkan dengan adanya kelainan genetik. Mutasi gen merupakan faktor yang bertanggung jawab atas sebagian besar kasus SN kongenital. SN kongenital dikaitkan dengan adanya mutasi gen NPHS1 dan NPHS2 (protein yang bertanggung jawab dalam pengkodean nefrin yang merupakan komponen penting pada *slit diaphragm*); mutasi NPHS3 (yang bertanggungjawab pada pengkodean fosfolipase C epsilon, yaitu sinyal protein dari reseptor yang berikatan dengan protein G), dan mutasi LAMB2 (yang bertanggungjawab pada pengkodean laminin beta 2 yaitu suatu komponen penyusun membran basal glomerulus) (Kopać, 2018).

Bentuk sekunder SN terjadi akibat penyakit sistemik, seperti infeksi, diabetes melitus, lupus eritematosus sistemik, dan amiloidosis. Terjadinya infeksi akan mengaktifkan sistem imun baik yang *innate* maupun yang adaptif. Aktivasi sistem imun *innate* melalui reseptor TLR (*Toll Like Receptor*) akan menghasilkan pelepasan mediator inflamasi yang dapat menyebabkan cedera glomerulus. Selain itu, aktivasi sistem imun adaptif yaitu sel T dan sel B akan merangsang terjadinya kompleks antigen – antibodi secara *in situ* yang selanjutnya akan merangsang pelepasan mediator inflamasi dan merusak glomerulus. Respon imun adaptif oleh sel Th 1 dan Th 2 masing – masing menyebabkan cedera jaringan terutama melalui makrofag dan basofil, sementara Th 17 dapat memediasi kerusakan glomerulus secara langsung (Couser & Johnson, 2014).



**Gambar 2. 6** Respon imun *innate* dan adaptif yang memediasi kerusakan jaringan (Couser & Johnson, 2014).



SN bentuk sekunder selanjutnya disebabkan oleh diabetes melitus yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah, yang mana gula darah tersebut akan berikatan dengan asam amino dan protein yang ada di sirkulasi darah dan jaringan, sehingga membentuk *advanced glycosylation end products* (AGE), yang dapat menyebabkan peningkatan viskositas darah. Darah yang kental dapat menyebabkan hiperfiltrasi di glomerulus. Selain itu, apabila AGE berakumulasi di membran basal glomerulus maka dapat menyebabkan penipisan glikosaminoglikan dan menghasilkan membran yang lebih permeabel dan lebih tebal. Apabila AGE berakumulasi dan berikatan silang dengan kolagen di jaringan, maka dapat memicu pengeluaran sitokin. Sitokin tersebut akan memicu peningkatan deposit matriks mesangial dan penebalan membran basal glomerulus serta dapat menginduksi apoptosis dari podosit, sehingga dapat menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis (Bandiara & Soelaeman, 2011; Cross, 2019).

Pada sindrom nefrotik bentuk sekunder, lupus eritematosus sistemik menyebabkan deposisi kompleks imun di kapiler glomerulus, baik di sel mesangial, sel endotel, atau pun sel epitel. Kompleks imun tersebut akan mengaktifkan komplemen dan neutrofil yang dapat menyebabkan peradangan pada sel yang menjadi lokasi endapan kompleks imun tersebut. Pengamatan dengan mikroskop imunofluoresen menunjukkan adanya endapan dari kompleks imun, seperti Ig G, Ig M, Ig A, C3 dan Cq1 (Cross, 2013; Furla *et al.*, 2018).

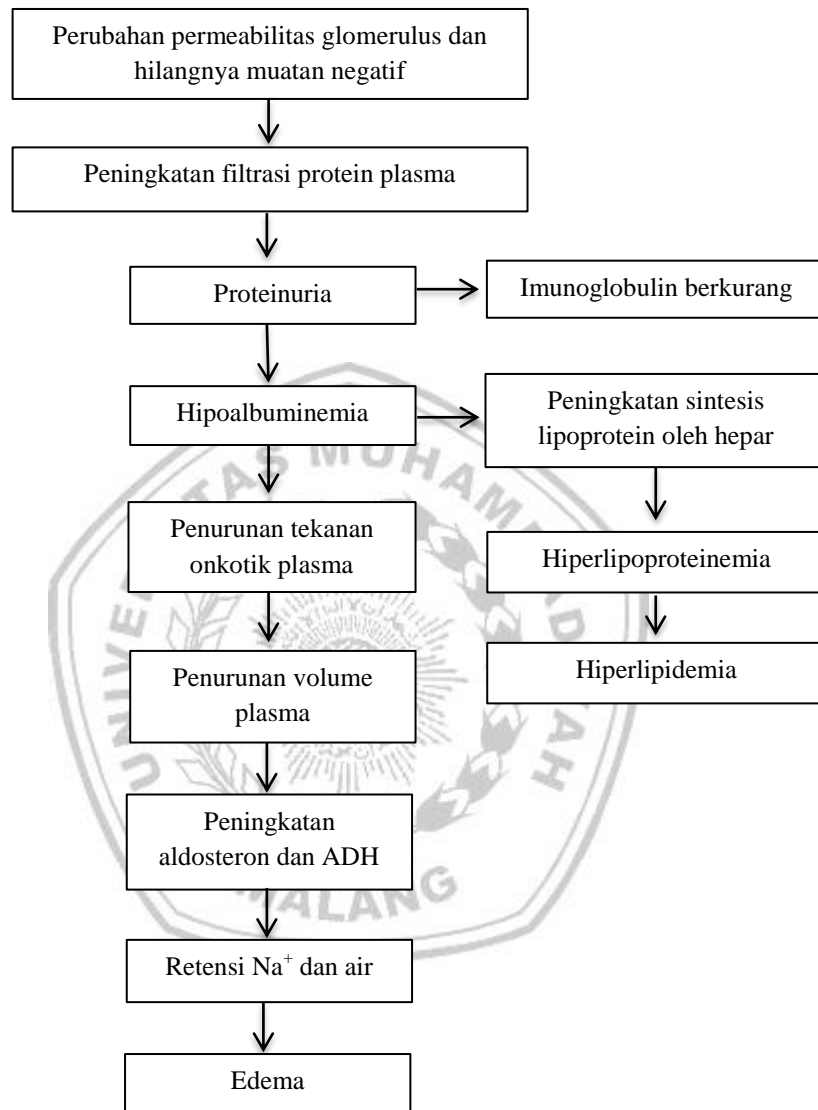
Penyebab SN bentuk sekunder yang lain ialah amiloidosis. Amiloidosis menandakan adanya pengendapan fibril amiloid di membran basal glomerulus dan mengubah sifat filtrasi dari glomerulus tersebut. Akibatnya, pasien mengalami proteinuria berat. Amiloid merupakan jenis protein yang tidak larut yang khas, atau biasa disebut sebagai lembaran lipat beta yang dihasilkan oleh struktur sekunder protein. Amiloidosis renal dibagi menjadi dua jenis, yaitu amiloidosis primer dan sekunder. Amiloidosis primer (tipe AL) terjadi ketika adanya akumulasi fibril amiloid yang berasal dari immunoglobulin *light chain*. Sementara amiloidosis sekunder (tipe AA) terjadi ketika adanya akumulasi fibril amiloid dari serum A (amiloid plasma) yang terbentuk sebagai respon terhadap sitokin dari jaringan yang meradang. Pada beberapa pasien amiloidosis dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara progresif (Mandal, 2014; Steddon *et al.*, 2014).

#### 2.2.4 Patofisiologi Sindrom Nefrotik

SN terjadi akibat adanya perubahan struktural pada membran filtrasi glomerulus. Membran filtrasi glomerulus tersusun atas sel endotel, membran basal glomerulus, dan sel epitel viseral (podosit). Mekanisme potensial kerusakan membran filtrasi glomerulus ini meliputi gangguan pada membran basal glomerulus dan cedera podosit, yang mana dalam hal ini terjadi retraksi dan pemerataan tonjolan podosit (*foot process*). Kerusakan tersebut menginduksi respon inflamasi yang dapat memicu peningkatan permeabilitas membran filtrasi glomerulus terhadap protein dan hilangnya muatan listrik negatif, sehingga menyebabkan tubuh mengalami proteinuria. Kehilangan protein plasma, terutama albumin dan beberapa immunoglobulin terjadi di seluruh membran filtrasi glomerulus yang terluka. Hilangnya immunoglobulin dapat menyebabkan tubuh rentan terhadap infeksi. Proteinuria yang masif akan mengakibatkan pelepasan mediator inflamasi dan sitokin oleh sel – sel tubular dengan masuknya leukosit ke dalam sel tersebut, sehingga menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis yang progresif dan fibrosis ginjal (McCance & Huether, 2014).

Proteinuria masif menyebabkan tubuh kehilangan albumin dalam jumlah yang besar. Untuk mempertahankan kondisi tubuh agar tetap normal, maka hati harus meningkatkan sintesis albumin. Pada pasien SN, jumlah albumin yang lolos bersama urin melebihi kemampuan hati dalam mensintesis albumin, sehingga tubuh mengalami kondisi hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia tersebut menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma dan secara langsung mengarah pada peningkatan tekanan hidrostatik kapiler, sehingga terjadi pembentukan edema. Jika tekanan onkotik tetap rendah, akan terjadi pergerakan cairan dari ruang vaskular ke kompartemen interstisial yang dapat mengakibatkan pengurangan volume plasma. Volume plasma yang rendah akan merangsang sekresi aldosteron melalui sistem renin angiotensin aldosteron, vasopresin dan sistem saraf simpatis. Hal ini akan menyebabkan terjadinya retensi  $\text{Na}^+$  dan cairan dalam kompartemen interstisial, sehingga dapat memperparah edema (Geary & Schaefer, 2008; Clark *et al.*, 2012). Selain hipoalbuminemia, edema juga dipicu oleh adanya defek pada renal dalam mengekskresikan natrium, sehingga menyebabkan terjadinya retensi natrium dan air di dalam tubuh yang

mengakibatkan terjadinya hipervolemia serta edema. Penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal dapat meningkatkan retensi natrium dan memperparah edema. Kedua mekanisme tersebut ditemukan secara bersamaan pada pasien SN (Utami & Tambunan, 2017).



**Gambar 2. 7** Patofisiologi sindrom nefrotik (McCance & Huether, 2014).

Hipoalbuminemia dapat mengakibatkan penurunan tekanan onkotik plasma, sehingga tubuh akan memberikan kompensasi untuk mempertahankan tekanan tersebut melalui peningkatan sintesis lipid dan lipoprotein hati yang dimediasi oleh transkripsi gen apoprotein B di hati (Turner *et al.*, 2016). Hiperlipidemia dicapai akibat peningkatan sintesis VLDL dan kolesterol hati, bersamaan dengan penurunan aktivitas reseptor LDL sehingga menyebabkan

peningkatan kolesterol LDL dalam darah. Selain itu, kadar serum albumin yang rendah atau hilangnya substansi liporegulasi menyebabkan penurunan klirens VLDL. Pasien SN dengan hiperlipidemia dan riwayat hipertensi, diduga dapat meningkatkan risiko penyakit pembuluh darah aterosklerosis dan progresi cedera glomerulus (DiPiro *et al.*, 2005).

### **2.2.5 Manifestasi Klinik Sindrom Nefrotik**

Manifestasi klinik SN berhubungan dengan lolosnya serum protein bersama urin dan adanya retensi sodium. Dengan demikian, SN ditandai dengan proteinuria yang dikaitkan dengan kondisi hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia (Feehally *et al.*, 2019).

#### **2.2.5.1 Proteinuria**

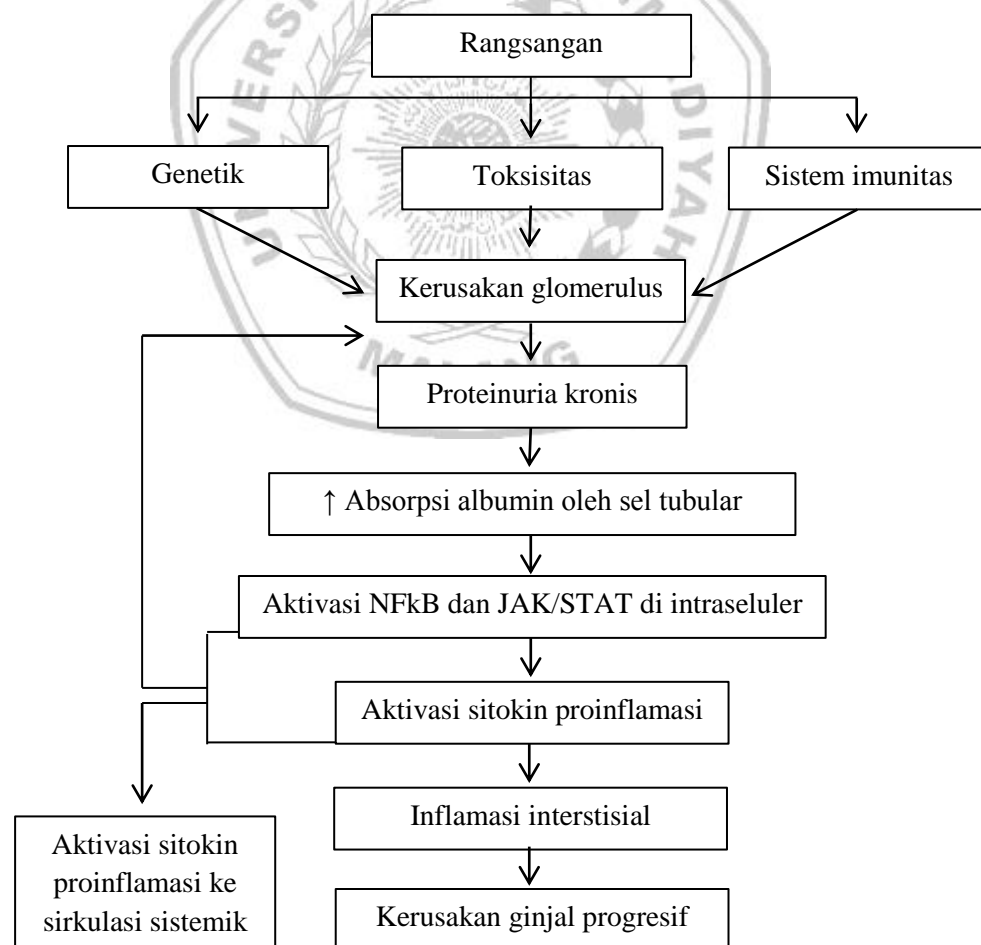
Proteinuria terjadi akibat meningkatnya permeabilitas dinding kapiler glomerulus terhadap makromolekul, seperti protein dan menurunnya reabsorpsi tubular dari protein yang disaring (Cross, 2019). Proteinuria dapat dideteksi melalui urinalisis dipstik, uji kalorimetri untuk melihat kadar albumin, dan dilihat dari kadar protein yang terekskresi. Urin yang basa dan adanya media kontras dalam urin dapat menimbulkan hasil positif palsu pada urinalisis dipstik. Oleh sebab itu, pengukuran rasio protein dan rasio kreatinin dapat digunakan untuk mengkonfirmasi adanya proteinuria setelah skrining dengan dipstick menunjukkan hasil yang positif. Estimasi protein urin total dapat diperoleh dengan mengumpulkan spesimen urin di pagi hari, yang kemudian dianalisis baik secara kimiawi maupun imunokimia untuk diketahui konsentrasi protein, albumin, dan kreatinin. Jumlah protein yang terekskresi secara normal ialah  $< 150$  mg/hari, dengan jumlah albumin yang terekskresi ialah  $< 10 - 20$  mg/hari (Kliegman *et al.*, 2018; Singh & Loscalzo, 2019).

Berdasarkan jumlah protein yang terekskresi, proteinuria dibedakan menjadi 3 jenis, yaitu proteinuria asimtomatik, non nefrotik / sub nefrotik, dan nefrotik. Proteinuria asimtomatik ditandai dengan jumlah protein yang terekskresi di atas level normal (sekitar  $150 - 200$  mg/hari) tetapi  $< 1$  g/hari. Proteinuria non nefrotik atau sub nefrotik ditandai dengan jumlah protein yang terekskresi antara  $1 - 3,5$  g/hari, sedangkan proteinuria nefrotik ditandai dengan jumlah protein yang terekskresi  $> 3,5$  g/hari. S (Ponticelli & Glassock, 2009).

Proteinuria pada SN orang dewasa ditandai dengan proteinuria nefrotik dengan kadar protein urin  $> 3,0 - 3,5$  g/hari, atau hasil urinalisis dipstik ialah 3+ - 4+, atau rasio protein kreatinin urin  $> 3 - 3,5$  mg/mg. Sementara pada anak-anak, SN ditandai dengan proteinuria  $> 40$  mg/m<sup>2</sup>/jam atau hasil urinalisis dipstik ialah 3+ atau rasio kreatinin pertama  $> 2 - 3$  mg/mg atau  $> 300$  mg/dL (Duffy *et al.*, 2015; Kaneko, 2016; McCloskey & Maxwell, 2017; Kliegman *et al.*, 2018).

**Tabel II. 1** Intepretasi hasil urinalisis dipstik untuk proteinuria (Singh & Loscalzo, 2019).

Hasil	Intepretasi
0	Negatif
Trace	15 – 30 mg/dL
1 +	30 – 100 mg/dL
2 +	100 – 300 mg/dL
3 +	300 – 1000 mg/dL
4 +	$>1000$ mg/dL



**Gambar 2. 8** Patogenesis kerusakan ginjal progresif (Camici, 2007).



Proteinuria merupakan faktor prognostik merugikan dalam perkembangan penyakit ginjal yang progresif. Proteinuria masif dapat menyebabkan pelepasan mediator inflamasi dan sitokin oleh sel tubular yang dapat mengakibatkan terjadinya glomerulosklerosis progresif dan fibrosis ginjal (McCance & Huether, 2014). Kondisi proteinuria juga dipicu oleh penurunan kemampuan tubular dalam mereabsorpsi protein yang tersaring dari glomerulus (Cross, 2019).

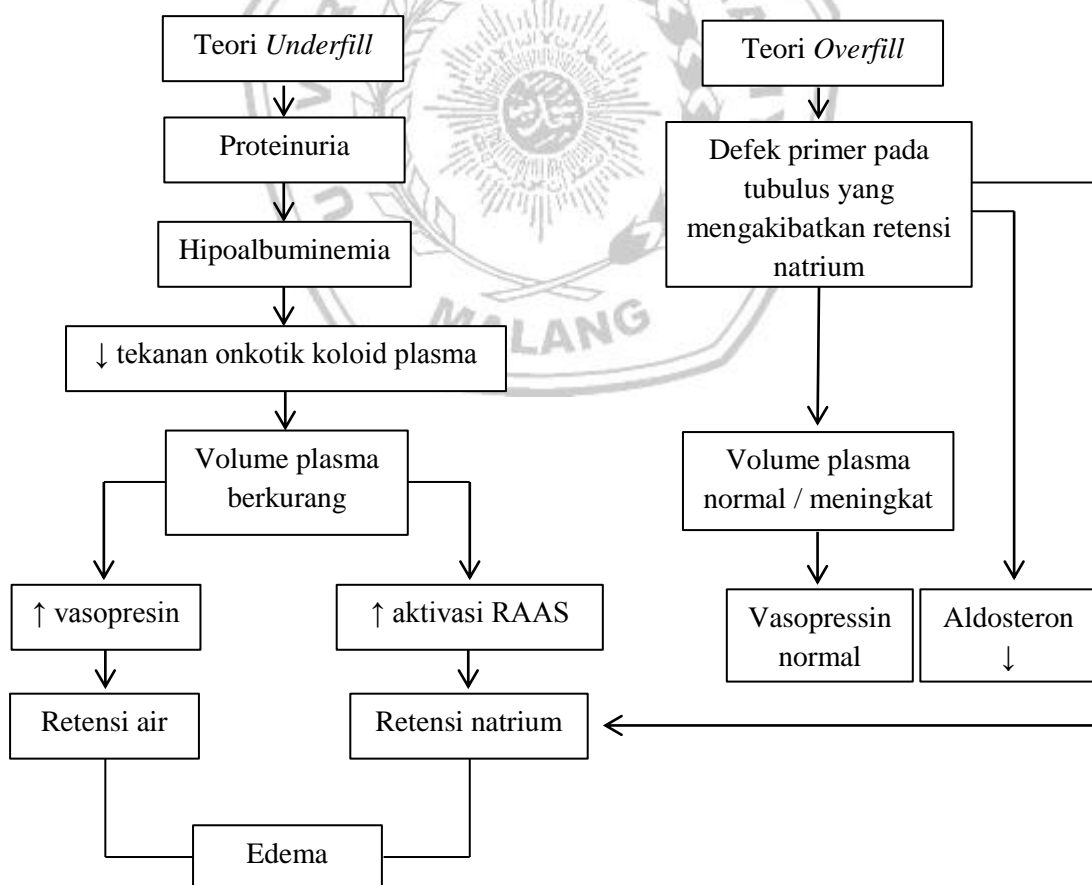
Absorpsi protein albumin oleh sel tubular selama proteinuria kronis dapat mengaktivasi jalur sinyal inflamasi *Nuclear Factor- $\kappa$ B* (NF $\kappa$ B) dan *Janus Kinase / Signal Transducer Activator Transcription* (JAK / STAT) di intraseluler yang menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi, seperti interleukin, *Transforming Growth Factor* (TGF), dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Sekresi sitokin proinflamasi menginduksi leukosit masuk ke jaringan, sehingga menyebabkan peradangan interstisial dan penyakit ginjal progresif. Aktivasi lebih lanjut dari jalur sinyal intraseluler tubular tersebut, mengakibatkan terjadinya disfungsi podosit dan glomerulosklerosis, serta pelepasan sitokin ke dalam sirkulasi sistemik (**Gambar 2.8**) (Camici, 2007).

#### **2.2.5.2 Hipoalbuminemia**

Hipoalbuminemia terjadi akibat hilangnya protein albumin bersama urin selama kondisi proteinuria yang disebabkan oleh peningkatan katabolisme albumin di tubulus proksimal. Di sisi lain, mekanisme kompensasi tubuh dengan melakukan sintesis albumin oleh hati tidak mencukupi untuk menggantikan jumlah albumin yang hilang. Permasalahan utama dalam patogenesis hipoalbuminemia adalah ketidakmampuan hati dalam meningkatkan sintesis albumin untuk mengkompensasi kehilangan albumin dalam urin, meskipun hati yang normal dapat mensintesis albumin sebanyak 12 – 14 g/hari dan dapat meningkatkan produksinya tiga kali lipat saat dibutuhkan (Mace & Chugh, 2014). Kondisi hipoalbuminemia pada SN ditandai dengan kadar albumin dalam plasma yang rendah, yaitu  $< 2,5$  g/dL (Pardede, 2017). Kondisi ini dapat menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma dan menyebabkan edema, serta dapat meningkatkan sintesis lipid di hati (Clark *et al.*, 2012; McCance & Huether, 2014).

### 2.2.5.3 Edema

Edema pada SN disebabkan oleh dua teori utama, yaitu teori *underfill* dan *overflow*. Teori *underfill* diyakini sebagai penyebab utama edema pada SN. Teori *underfill* menjelaskan bahwa edema terjadi akibat kondisi hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia tersebut menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma dan secara langsung mengarah pada peningkatan tekanan hidrostatik kapiler, sehingga terjadi pembentukan edema. Jika tekanan onkotik tetap rendah, akan terjadi pergerakan cairan dari ruang vaskular ke kompartemen interstisial yang dapat mengakibatkan pengurangan volume plasma, yang mana dalam hal ini dirasakan oleh glomerulus ginjal terhadap efek hipovolemia. Volume plasma yang rendah akan merangsang sekresi aldosteron melalui sistem renin angiotensin aldosteron, vasopresin dan sistem saraf simpatis. Hal ini akan menyebabkan terjadinya retensi  $\text{Na}^+$  dan cairan dalam kompartemen interstisial, sehingga dapat memperparah edema (Geary & Schaefer, 2008; Clark *et al.*, 2012; Mandal, 2014).



**Gambar 2. 9** Mekanisme edema pada sindrom nefrotik (Feehally *et al.*, 2019).

Teori *overflow* menyatakan bahwa penyebab edema ialah retensi natrium akibat terjadinya abnormalitas nefron distal dalam mengekskresikan natrium. Hal ini disebabkan oleh aktivasi kanal natrium epitel (*epithelial sodium channels* / ENaC) oleh enzim proteolitik yang memasuki lumen tubulus ketika keadaan proteinuria masif. Retensi natrium menyebabkan peningkatan volume darah dan penekanan renin, angiotensin, dan vasopresin. Peningkatan volume darah yang diikuti dengan penurunan tekanan onkotik plasma akan memicu transudasi cairan ke ruang ekstraseluler dan mengakibatkan edema. Selain aktivasi ENaC, telah dihipotesiskan bahwa adanya inflamasi interstisial yang ditemukan pada banyak penyakit glomerulus dapat mengganggu ekskresi glomerulus melalui pembentukan angiotensin II dan oksidan, yang mana oksidan tersebut tidak mengaktifkan nitrat oksida lokal yang merupakan pemicu natriuresis. Penurunan laju filtrasi glomerulus akibat kerusakan ginjal juga dapat meningkatkan retensi natrium dan memperparah edema (Setiati *et al.*, 2015; Feehally *et al.*, 2019).

Dari uraian di atas, diketahui bahwa teori *underfill* ditandai dengan adanya hipoalbuminemia dengan kadar albumin serum  $< 2$  g/dL, GFR  $> 75$  %, dan hipotensi. Tanda yang sebaliknya justru terlihat pada edema dengan *overflow*, yang mana pasien memiliki kadar albumin serum  $> 2$  g/dL, GFR yang rendah yaitu  $< 50$  %, dan pasien mengalami hipertensi (Pardede, 2017).

#### **2.2.5.4 Hiperlipidemia**

Mekanisme hiperlipidemia erat dikaitkan dengan kondisi hipoalbuminemia pada pasien SN. Hipoalbuminemia menyebabkan tubuh kekurangan protein pembawa dalam proses pengangkutan asam lemak, sehingga kompensasi tubuh atas kondisi hipoalbuminemia tersebut ialah melalui peningkatan sintesis lipoprotein di hati untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma (McCance & Huether, 2014). Hiperlipidemia disebabkan oleh peningkatan sintesis lipid dan lipoprotein oleh hati dan diikuti dengan menurunnya katabolisme kolesterol LDL (Steddon *et al.*, 2014).

Hiperlipidemia ditandai dengan meningkatnya kolesterol plasma ( $>10$  mmol/L atau  $> 500$  mg/dL), *low – density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan menurunnya kadar *high – density lipoprotein* (HDL). Peningkatan kadar LDL dikaitkan dengan adanya defisiensi reseptor LDL, sehingga meningkatkan jumlah

LDL yang kaya akan kolesterol di sirkulasi plasma. Hal tersebut menstimulasi biosintesis kolesterol melalui peningkatan aktivitas enzim *hepatic – 3 hidroxy – 3 methylglutaryl – coenzyme A (HMG CoA) reductase*. Peningkatan kadar trigliserida sering dikaitkan dengan peningkatan kadar VLDL. Peningkatan kadar VLDL ini dipengaruhi oleh adanya gangguan katabolisme dalam konversi VLDL dan IDL menjadi LDL, yang diduga disebabkan oleh penurunan jumlah dan aktivitas enzim LPL (lipoprotein lipase). Defisiensi dan disfungsi dari LPL dalam lipolisis VLDL dan kilomikron, memainkan peran utama dalam patogenesis hipertrigliseridemia. Selain itu, tanda hiperlipidemia lainnya ialah penurunan kadar HDL. Turunnya kadar HDL diduga disebabkan oleh berkurangnya jumlah enzim LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyltransferase*) yang berfungsi sebagai katalisator pembentukan HDL. Jumlah enzim LCAT berkurang karena enzim ini turut hilang dan terekskresi bersama dengan urin (Setiati *et al.*, 2015; Mace & Chugh, 2014; Turner *et al.*, 2016; Vaziri, 2016).

Hiperlipidemia yang terus berkembang berpotensi meningkatkan aterogenesis dan hiperkoabilitas. Peningkatan kadar lipoprotein (a) dapat menyebabkan perkembangan penyakit aterosklerotik yang progresif dan dapat menghambat fibrinolisis. Perkembangan aterosklerotik yang progresif dapat menyebabkan penyakit infark miokard atau stroke iskemik (Biller & Ferro, 2014).

## **2.2.6 Komplikasi**

### **2.2.6.1 Infeksi**

Infeksi menjadi penyebab yang cukup signifikan dalam morbiditas dan mortalitas SN, khususnya di negara berkembang. Hilangnya imunoglobulin atau antibodi lain dalam jumlah yang besar melalui urin menyebabkan pasien SN rentan terkena infeksi bakteri, khususnya bakteri terenkapsulasi (Andolino & Reid - Adam, 2015). Kerentanan terhadap bakteri yang terenkapsulasi seperti *S. pneumonia* utamanya disebabkan oleh hilangnya Ig G dan agen penting untuk opsonisasi (faktor B dan D) (Wang & Greenbaum, 2019). Sebagian besar infeksi disebabkan oleh *S. penumoniae* (peritonitis) dan *Staphylococcus* (selulitis), meskipun infeksi karena bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli* dan *Haemophilus influenza* juga dapat terjadi (Geary & Schaefer, 2008).

Infeksi pada SN dikaitkan dengan faktor imunologi dan faktor fisiologis tubuh. Faktor imunologi berkaitan dengan defek imunitas humoral, seluler dan gangguan sistem komplemen. Defek imunitas humoral ditandai dengan rendahnya konsentrasi serum Ig G, Ig A, dan gamma globulin akibat sintesis yang menurun atau katabolisme yang meningkat, dan kadar zat yang terekskresi melalui urin cukup besar. Defek imunitas seluler ditandai dengan menurunnya jumlah sel T dalam sirkulasi akibat keluarnya transferin dan *zinc* yang dibutuhkan oleh sel T untuk dapat berfungsi normal. Di samping itu, faktor fisiologis yang mempengaruhi terjadinya infeksi yaitu adanya akumulasi cairan dalam jumlah yang besar, yang merupakan tempat pertumbuhan yang baik untuk bakteri (Park & Shin, 2011; Setiati *et al.*, 2015). Infeksi pada SN dihipotesiskan sebagai efek dari penggunaan obat golongan kortikosteroid (Kodner, 2016).

#### **2.2.6.2 Tromboemboli**

Trombosis muncul sebagai komplikasi dari SN akibat hilangnya protein yang terlibat dalam penghambatan hemostasis sistemik, peningkatan sintesis faktor protrombotik atau melalui aktivasi secara lokal dari sistem hemostasis di glomerulus. Faktor – faktor predisposisi terjadinya tromboemboli pada SN ialah sebagai berikut: 1) abnormalitas aktivasi dan agregasi platelet; 2) peningkatan sintesis faktor pembekuan di hati (faktor I, II, V, VII, VIII, X, XIII, fibrinogen, dan akumulasi  $\alpha_2$  – makroglobulin); 3) penurunan jumlah antikoagulan endogen, seperti antitrombin III dalam urin; 4) penurunan aktivitas sistem fibrinolitik, plasminogen, dan prekursor plasmin, serta adanya ketidakseimbangan antara dua regulator utama pembentuk plasminogen, yaitu plasminogen activator inhibitor – 1 dan aktivator plasminogen jaringan; 5) perubahan pada sistem hemostatik glomerulus; 6) penipisan volume intravaskular; 7) akibat penggunaan golongan obat kortikosteroid dan diuretik (Geary & Schaefer, 2008; Park & Shin, 2011).

Trombosis vena lebih sering terjadi pada pasien SN dibandingkan dengan trombosis arteri (Andolino & Reid - Adam, 2015). Komplikasi tromboemboli vena pada SN meliputi trombosis vena dalam (*deep venous thrombosis*), emboli paru (*pulmonary embolism*), dan trombosis pembuluh darah ginjal (*renal vein thrombosis* / RVT). Trombosis vena dalam merupakan kejadian tromboemboli paling umum yang ditandai dengan gejala utama trombotik, yaitu defisiensi



antitrombin yang berkorelasi dengan menurunnya kadar albumin plasma ( $< 2,0$  g/dL). Emboli paru ditandai dengan sesak napas secara mendadak, infeksi dada, efusi pleura, asidosis dengan insufisiensi ginjal, distensi abdomen dengan asites, atau anemia. Sementara untuk RVT ditandai dengan nyeri pinggang yang parah, hematuria, kadar dehidrogenase laktat yang meningkat, dan disfungsi ginjal akut (Turner *et al.*, 2016).

### 2.2.6.3 Gagal Ginjal Akut

Gagal ginjal akut merupakan komplikasi SN yang jarang terjadi. Pasien SN berpotensi mengalami gangguan gagal ginjal akut melalui berbagai mekanisme. Gagal ginjal akut bersifat *reversible*, dan terjadi pada semua usia, baik dengan riwayat SN primer (idiopatik dan kongenital) maupun dengan riwayat SN sekunder. Berdasarkan biopsi ginjal yang telah dilakukan, tidak ditemukan penyebab gagal ginjal akut yang spesifik selain riwayat penyakit yang mendasarinya. Etiologi gagal ginjal akut pada SN idiopatik meliputi gangguan ginjal akut pre renal; nekrosis tubular akut; toksisitas obat *calcineurin inhibitor*, ARB, atau ACE-I yang menginduksi toksisitas; sepsis; trombosis vena renalis; peritonitis; dan nefritis interstisial (Yaseen *et al.*, 2017).

Nekrosis tubular akut dan nefritis interstisial disebabkan oleh kondisi hipovolemia atau penipisan volume intravaskular akibat penurunan tekanan onkotik plasma yang disebabkan kondisi hipoalbuminemia pada pasien SN. Mekanisme lain yang diperkirakan menjadi penyebab gagal ginjal akut ialah terjadinya edema intrarenal yang menyebabkan kompresi pada tubulus ginjal, yang berakibat pada peningkatan tekanan tubulus proksimal yang mengarah pada penurunan laju filtrasi glomerulus. Jika kondisi gagal ginjal akut ini tidak ditangani dengan baik, maka dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease / CKD*) (Park & Shin, 2011; Setiati *et al.*, 2015; Yaseen *et al.*, 2017).

### 2.2.7 Terapi Sindrom Nefrotik

Pengendalian SN berguna untuk mengatasi gejala – gejala yang timbul, seperti terapi proteinuria, terapi hipoalbuminemia, terapi edema, dan terapi hiperlipidemia (Kora, 2016). Anak – anak dengan SN primer cenderung rentan terhadap infeksi bakteri yang pada akhirnya dapat memicu terjadinya kekambuhan

atau resistensi steroid atau bahkan menyebabkan terjadinya penyakit lain. Selain itu, infeksi juga merupakan faktor pemicu terjadinya SN. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penanganan terhadap pasien SN yang memiliki tanda – tanda terjadinya infeksi (Moorani & Raj, 2012).

#### **2.2.7.1 Terapi Proteinuria**

Tujuan terapi pada SN ialah mengembalikan kelainan yang terjadi pada glomerulus. Namun, pada SN tidak terdapat terapi khusus / spesifik yang dapat digunakan untuk mencapai tujuan tersebut. Oleh sebab itu, pengobatan *initial* pada SN ditujukan untuk mengurangi tingkat proteinuria pada SN, sebab proteinuria merupakan faktor prognostik merugikan dalam perkembangan SN dan penyakit ginjal yang progresif. Dengan demikian, pengurangan proteinuria tidak hanya meminimalkan gejala klinik dari SN, tetapi juga dapat meminimalkan cedera ginjal (Gennari, 2001). Proteinuria diturunkan hingga rasio protein yang terekskresi  $< 2 \text{ g}/1,73\text{m}^2/\text{hari}$  atau rasio kreatinin  $< 0,2 \text{ g}/\text{mmol}$  dan rasio albumin dalam plasma  $> 3\text{g}/\text{dL}$  (Pardede, 2017).

Proteinuria disebabkan oleh meningkatnya permeabilitas kapiler glomerulus yang dipicu oleh respon inflamasi terhadap kerusakan jaringan glomerulus (McCance & Huether, 2014). Pengendalian proteinuria tahap awal dapat dilakukan dengan mengendalikan inflamasi yang terjadi melalui pemberian golongan kortikosteroid. Kortikosteroid pada SN memiliki mekanisme ganda, yaitu sebagai antiinflamasi dan imunomodulator. Mekanisme antiinflamasi dari kortikosteroid yaitu dengan cara mengganggu jalur pro-inflamasi yang dimediasi oleh sitokin dan menginduksi apoptosis dari sel limfoid. Proses apoptosis ini melibatkan penipisan limfosit T dan penurunan fungsi dari leukosit polimorfonuklear. Sementara itu, mekanisme kortikosteroid sebagai imunomodulator ialah memodulasi sistem imun yang terdeplesi di jaringan glomerulus sehingga mencegah terjadinya respon inflamasi pada jaringan, serta memberikan efek langsung pada podosit dan celah diafragma untuk mendorong perbaikan barrier filtrasi glomerulus (Field *et al.*, 2010; Teeninga, 2013).

Terapi inisial atau terapi awal SN pada anak – anak diberikan prednison dengan dosis penuh  $60 \text{ mg}/\text{m}^2\text{LPB}/\text{hari}$  atau  $2 \text{ mg}/\text{kgbb}/\text{hari}$  (dosis maksimum  $80 \text{ mg}/\text{hari}$ ) dalam dosis terbagi selama 4 minggu, untuk menginduksi remisi. Remisi

ditandai dengan tidak ditemukannya proteinuria melalui analisis dipstik, setidaknya selama 3 hari berturut – turut. Apabila telah terjadi remisi, penggunaan prednison dilanjutkan dengan dosis  $40 \text{ mg/m}^2\text{LPB/hari}$  atau  $1,5 \text{ mg/kgbb/hari}$  secara *alternating* (selang sehari) di pagi hari selama 4 minggu berikutnya. Apabila penggunaan prednison dosis penuh pada 4 minggu pertama tidak terjadi remisi, maka pasien dinyatakan resisten terhadap steroid (Geary & Schaefer, 2008; Trihono *et al.*, 2012). Sementara itu, terapi inisial pada SN di orang dewasa diberikan prednisolon  $1 \text{ mg/kgbb/hari}$  (dosis maksimum  $80 \text{ mg/hari}$ ) selama 6 minggu pertama dan dilanjutkan dengan  $1,5 \text{ mg/kgbb/hari}$  (dosis maksimum  $40 \text{ mg/hari}$ ) secara *alternating* (selang sehari) di pagi hari selama 4 minggu berikutnya (Mandal, 2014).

Secara klinis, SN dibagi menjadi 3, yaitu SN dengan kekambuhan sering (*Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome* / FRNS), SN dependen steroid (*Steroid Dependent Nephrotic Syndrome* /SDNS), dan SN resisten steroid (*Steroid Resistant Nephrotic Syndrome* / SRNS). Kekambuhan pada SN ditandai dengan proteinuria 3+ atau 4+ pada uji dipstik urin atau didapatkan kadar proteinuria  $> 40 \text{ mg/m}^2\text{/jam}$  pada pemeriksaan 3 spesimen urin berturut – turut yang dikumpulkan di pagi hari, dan pasien pernah mengalami remisi sebelumnya. FRNS ditandai dengan pasien mengalami 2 kali kekambuhan atau lebih selama 6 bulan pertama atau 3 kali relaps dalam kurun waktu 12 bulan. FRNS pada anak diterapi dengan menggunakan prednison dosis penuh selama 2 – 4 minggu sampai pasien mengalami remisi, kemudian dilanjutkan dengan dosis *alternating* dan siklofosamid  $2 \text{ mg/kg/hari}$  selama 8 minggu (Mandal, 2014; Alatas *et al.*, 2015). Sebelum diberikan prednison, FRNS lebih dahulu dicari pemicunya. FRNS dapat dipicu oleh adanya infeksi, sehingga dalam hal ini dapat diberikan antibiotik selama 5 – 7 hari. Apabila proteinuria menghilang setelah pemberian antibiotik, terapi prednison tidak perlu diberikan (Trihono *et al.*, 2012).

Pasien dengan SDNS ialah pasien yang mengalami kekambuhan dua kali berturut – turut selama penggunaan steroid dosis *alternating* atau dalam waktu 2 minggu setelah penghentian pengobatan. SDNS pada anak diterapi dengan prednison dosis penuh (maksimal selama 4 minggu) hingga pasien mengalami remisi, kemudian dilanjutkan dengan prednison dosis *alternating*  $40 \text{ mg/m}^2$

LPB/hari bersama dengan pemberian siklofosfamid oral 2 – 3 mg/kgbb/hari dosis tunggal selama 12 minggu. Selanjutnya, prednison di turunkan dosisnya secara bertahap selama 2 bulan, yaitu diturunkan menjadi 1 mg/kgbb/hari selama 1 bulan, dan dilanjutkan dengan 0,5 mg/kgbb/hari selama 1 bulan (Trihono *et al.*, 2012; Mandal, 2014).

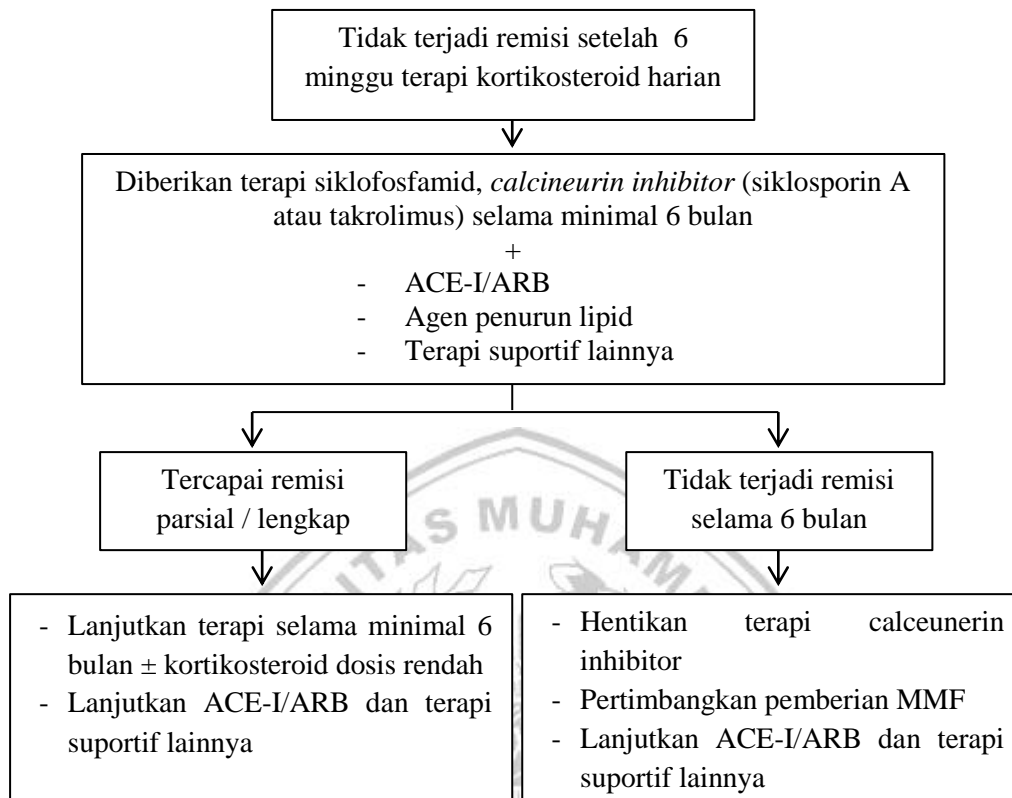
SRNS ialah pasien SN yang tidak mengalami remisi setelah diberikan terapi prednison dosis penuh 2 mg/kgbb/hari untuk anak dan prednisolon dosis penuh 1 mg/kgbb/hari untuk orang dewasa. Trihono *et al* menyatakan bahwa pengobatan SNRS dilakukan dengan pemberian metilprednisolon puls selama 82 minggu bersama dengan prednison oral, atau diberikan siklofosfamid atau klorambusil 8 – 12 minggu. Dosis metilprednisolon puls yang diberikan ialah 30 mg/kgbb yang dilarutkan dalam 50 – 100 ml glukosa 5% dan diberikan dalam 2 – 4 jam (Trihono *et al.*, 2012).

**Tabel II. 2** Protokol pemberian metilprednisolon puls (Trihono *et al.*, 2012).

Pemberian minggu ke -	Pemberian Metilprednisolon puls	Pemberian Prednison Oral
1 – 2	30 mg/kgbb, 3x seminggu	Tidak diberikan
3 – 10	30 mg/kgbb, 1x seminggu	2 mg/kgbb, dosis tunggal
11 – 18	30 mg/kgbb, 2 minggu sekali	Dengan atau tanpa <i>taper off</i>
19 – 50	30 mg/kgbb, 4 minggu sekali	<i>Taper off</i> pelan – pelan
51 – 82	30 mg/kgbb, 8 minggu sekali	<i>Taper off</i> pelan – pelan

Dosis maksimum pemberian metilprednisolon puls ialah 1000 mg dan dosis maksimum pemberian prednison oral ialah 60 mg. Apabila masih terjadi proteinuria masif setelah pemberian metilprednisolon puls selama 10 minggu, maka dapat diberikan terapi siklofosfamid atau klorambusil. Terapi siklofosfamid 2 mg/kgbb/hari diberikan bersama dengan prednison dosis *alternating*, yang dosisnya diturunkan secara bertahap selama 6 bulan. Penurunan dosis *alternating* prednison pada SRNS sama seperti penurunan dosis *alternating* pada SDNS. Sementara pada pasien dewasa, dapat diberikan siklofosfamid PO 2 – 3 mg/kgbb/hari bersama prednisolon dosis *alternating*, yang dosisnya diturunkan secara bertahap seperti di atas selama 12 minggu, atau diberikan siklofosfamid

IV satu bulan sekali 500 – 750 mg/m<sup>2</sup> selama 6 bulan bersama dengan prednisolon PO dosis *alternating* dengan penurunan dosis secara bertahap seperti di atas (Mandal, 2014; Alatas *et al.*, 2015).



**Gambar 2. 10** Manajemen sindrom nefrotik resisten steroid (Bensimhon *et al.*, 2018).

Pasien SNRS yang mengalami remisi dengan pemberian siklofosfamid, apabila terjadi relaps maka dapat dicoba dengan diberikan prednison karena pasien SNRS dapat menjadi sensitif terhadap steroid kembali. Namun, apabila setelah pemberian steroid tidak mengalami remisi, dapat diberikan siklosporin 4 – 5 mg/kgbb/hari setiap hari selama 12 – 24 bulan. Siklosporin diberikan bersamaan dengan prednisolon 1,5 mg/kgbb/hari dosis *alternating* selama 2 – 4 minggu, kemudian dosisnya secara bertahap diturunkan 0,15 – 0,25 mg/kgbb setiap 4 minggu menjadi dosis pemeliharaan 0,25 – 0,5 mg/kgbb yang dilanjutkan selama 6 bulan atau lebih. Selain siklofosfamid dan siklosporin, obat – obatan immunosupresif juga dilaporkan telah digunakan sebagai agen terapi SNRS. Obat golongan immunosupresif yang dapat digunakan ialah takrolimus dan mikofenolat mofetil (MMF). Takrolimus adalah agen alternatif yang diberikan dengan dosis



0,1 – 0,2 mg/kg setiap hari selama 12 – 24 bulan. Selanjutnya, MMF diberikan dengan dosis 800 – 1200 mg/m<sup>2</sup> LPB atau 25 – 30 mg/kgbb bersamaan dengan dosis *tapering* prednisolon selama 12 – 24 bulan (Bagga, 2008; Trihono *et al.*, 2012).

Pada pasien SN diperlukan terapi suportif untuk mempercepat tercapainya remisi. Obat – obatan yang dapat digunakan dalam terapi suportif proteinuria ialah golongan ACE-I dan ARB. Pada anak dengan FRNS, SDNS, dan SNRS direkomendasikan untuk diberikan ACE-I, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan ARB, yang diberikan bersamaan dengan steroid atau imunosupresan lain (Trihono *et al.*, 2012). Penggunaan ACE-I atau ARB bersama dengan steroid atau agen imunosupresif lain terbukti dapat menginduksi remisi pada pasien sindrom nefrotik. Dalam hal ini, ACE-I bekerja dengan cara menghambat pembentukan angiotensin II. Akibatnya, terjadi vasodilatasi arterioli efferen yang dapat menyebabkan penurunan tekanan intraglomerular, sehingga dapat menurunkan transportasi protein di seluruh filter glomerulus. Selain itu, penggunaan ACE-I juga dapat meminimalkan kemungkinan terjadinya disfungsi ginjal pada pasien SN (Joannidis & Hoste, 2018; Kliegman *et al.*, 2018; Cattran & Appel, 2019).

Golongan ACE-I yang sering digunakan dalam terapi SN di Indonesia antara lain captopril (3 x 0,3 – 0,5 mg/kgbb/dosis) po, dengan dosis maksimum 6 mg/kgbb/hari untuk pasien anak, dan 75 – 100 mg/hari dalam dosis terbagi untuk pasien dewasa; enalapril (0,1 – 1,0 mg/kgbb/hari dibagi dalam 2 dosis, dengan dosis maksimum 40 mg/hari untuk pasien anak, dan 5 – 20 mg/hari untuk pasien dewasa; dan lisinopril 0,07 mg/kgbb/dosis – 5 mg/dosis dengan dosis maksimum 40 mg/hari untuk pasien anak, serta 10 mg/hari dan ditingkatkan menjadi 20 mg/hari untuk pasien dewasa, dan dan ramipril (1 x 0,05 – 2,0 mg/kgbb) po dengan dosis maksimum 10 mg (Kodner, 2009; Sweetman, 2009; Pardede, 2017). Captopril memiliki sejumlah kelemahan, seperti memiliki durasi kerja yang singkat, berpotensi rendah, menyebabkan gangguan rasa, batuk, dan reaksi alergi lainnya. Hal ini didasarkan atas gugus merkapto (-SH) yang telah terbukti berkontribusi atas efek – efek tersebut. Akibat efek samping tersebut, telah direkomendasikan pergantian terapi dengan obat golongan ACE-I lainnya, seperti

lisinopril atau ramipril sebab keduanya tidak memiliki gugus merkapto (-SH), sehingga dapat menurunkan insiden efek samping captopril. Selain itu, adanya cincin siklopentana pada ramipril menyebabkan ramipril lebih toleran terhadap efek samping captopril sebelumnya (Alsharif, 2007). Umumnya, ACE-I diberikan mulai dari dosis terendah dan selanjutnya dapat ditingkatkan ke dosis yang lebih tinggi (Mandal, 2014). Penggunaan golongan ACE-I dengan dosis tinggi dinilai lebih efektif dalam menurunkan proteinuria pada SN daripada penggunaan dengan dosis kecil. Dalam suatu penelitian, penggunaan lisinopril 5 mg/hari dapat menurunkan proteinuria hingga 27 %, sedangkan lisinopril 10 mg/hari terbukti dapat menurunkan proteinuria lebih banyak, yaitu hingga 63 % (Gennari, 2001). Sementara itu, penggunaan enalapril dalam dosis rendah dapat mengurangi rasio kreatinin urin rata – rata sebesar 33 %, sedangkan penggunaan dengan dosis tinggi dapat mengurangi rasio kreatinin urin hingga 52 % (Geary & Schaefer, 2008).

Selain ACE-I, terapi lain yang terbukti mampu mereduksi proteinuria pada SN ialah golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB). ARB memiliki mekanisme kerja yang hampir sama dengan golongan ACE-I. Reduksi proteinuria dicapai dengan cara menghambat secara selektif pada reseptor AT<sub>1</sub>, sehingga terjadi vasodilatasi arteriol efferen yang memicu penurunan tekanan intraglomerular. Penurunan tekanan inilah yang dapat mengurangi lolosnya protein dari filtrasi di glomerulus (Elliot *et al.*, 2017; Kliegman *et al.*, 2018). ARB diberikan untuk pasien yang intoleran terhadap ACE-I (Mandal, 2014). Golongan ARB yang sering digunakan di Indonesia ialah losartan 0,75 mg/kgbb dalam dosis tunggal untuk pasien anak – anak, dan pada pasien dewasa diberikan losartan dosis awal 50 mg/hari kemudian ditingkatkan dosisnya menjadi 100 mg/hari tergantung pada tekanan darah pasien (Sweetman, 2009; Trihono *et al.*, 2012).

#### **2.2.7.2 Terapi Hipoalbuminemia**

Penatalaksanaan hipoalbuminemia dilakukan dengan cara mengontrol kadar protein plasma dan protein urin pasien. Dalam penatalaksanaan hipoalbuminemia, tidak perlu dilakukan diet tinggi protein karena dapat menambah beban glomerulus dalam memfiltrasi makromolekul protein yang akan diekskresikan. Akibatnya, akan terjadi hiperfiltrasi glomerulus. Sebaliknya,

pemberian diit rendah protein untuk mengurangi proteinuria juga tidak di rekomendasikan. Pembatasan asupan protein dapat menyebabkan malnutrisi protein yang berakibat pada terhambatnya pertumbuhan anak. Dengan demikian, pemberian asupan protein harus tetap dalam rentang normal sesuai dengan RDA (*Recommended Daily Allowances*) sebesar 1,5 – 2 g/kgbb/hari (Setiati *et al.*, 2015; Pardede, 2017).

Terapi hipoalbuminemia dengan infus albumin diberikan untuk pasien SN dengan edema anasarka dan edema paru, serta diketahui konsentrasi albumin dalam plasma mencapai  $< 2$  g/dL. Penggunaan infus albumin merupakan terapi lini terakhir untuk mengatasi kondisi hipoalbuminemia yang disertai dengan edema berat. Infus albumin diberikan ketika pasien telah mengalami resistensi terhadap golongan *loop diuretic*. Infus albumin yang diberikan ialah albumin 20 atau 25 % dengan dosis 0,5 - 1 g/kgbb/dosis diberikan selama 2 – 4 jam, yang dikombinasikan dengan terapi diuretik untuk menghasilkan efek diuresis yang adekuat (Liumbruno *et al.*, 2009; Steddon *et al.*, 2014; Weinacker & Ang, 2017).

### **2.2.7.3 Terapi Edema**

Manajemen edema pada pasien SN melibatkan diet rendah garam, tirah baring, penggunaan *stocking*, dan penggunaan diuretik. Namun, diet rendah garam akan sulit dilakukan oleh pasien yang mengalami *sodium-avid*, dan tirah baring yang terlalu lama dapat memicu timbulnya tromboemboli. Oleh karena itu, penggunaan *loop diuretic* seperti furosemid sering dijadikan pilihan utama (DiPiro *et al.*, 2005).

Edema pada sindrom nefrotik dapat diatasi melalui pemberian diuretik yang dapat menginduksi diuresis dan natriuresis. Diuretik yang dapat digunakan antara lain *loop diuretics*, diuretik tiazid, dan antagonis aldosteron. *Loop diuretics* menginduksi diuresis dan natriuresis melalui penghambatan transpor aktif dari klorida pada saluran Na-K-2Cl. Inhibisi tersebut menyebabkan gangguan reabsorpsi natrium dan klorida, sehingga meningkatkan eliminasi natrium, kalium dan klorin. Contoh golongan *loop diuretics* yang sering digunakan di Indonesia ialah furosemid 1 – 3 mg/kgbb/hari PO atau 1 – 2 mg/kgbb/dosis IV untuk pasien anak, dan 40 – 80 mg IV/PO untuk pasien dewasa (dengan dosis yang berbeda

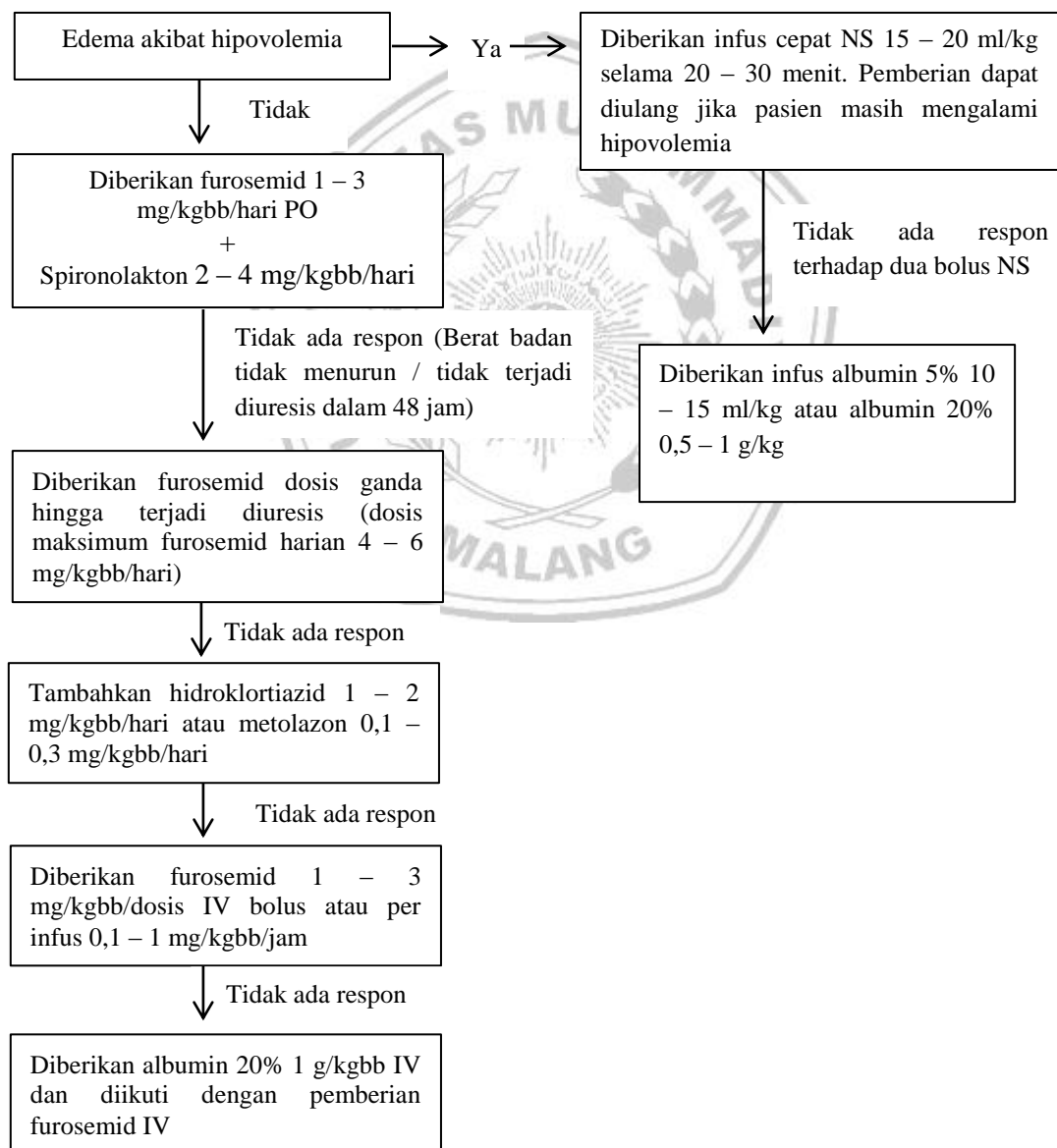
tiap harinya) dengan dosis maksimum 80 – 120 mg (Phakdeekitcharoen & Boonyawat, 2012; Duffy *et al.*, 2015; Kaku *et al.*, 2015).

Secara klinis, efektivitas furosemid pada pasien SN anak dengan fungsi ginjal normal akan dicapai melalui pemberian dosis 0,5 – 1,0 mg/kgbb/dosis IV setiap 6 – 12 jam, yang mana pemberian dengan IV *continue* akan lebih efisien dibandingkan dengan IV *intermittant* (Geary & Schaefer, 2008). Bila diperlukan, pemberian furosemid dengan dosis di atas dapat dikombinasikan dengan spironolakton 2 – 4 mg/kgbb/hari untuk pasien anak, dan 50 – 100 mg/hari dalam dosis terbagi untuk pasien dewasa. Spironolakton merupakan salah satu obat diuretik golongan antagonis aldosterone, yang bekerja dengan cara menghambat ikatan antara aldosteron dan reseptor mineralkortikoid di tubulus kolektivus dan menekan reabsorpsi melalui kanal natrium. Golongan ini memiliki efek diuretik yang lemah tetapi memiliki efek hemat kalium, sehingga penggunaannya bersama furosemid bertujuan untuk mencegah terjadinya hipokalemia akibat efek samping dari furosemid (Trihono *et al.*, 2012; Kaku *et al.*, 2015).

Apabila penggunaan terapi kombinasi furosemid dan spironolakton tidak mampu mengurangi edema, maka pendekatan lain yang digunakan untuk meningkatkan efikasi klinis dari furosemid ialah melalui pemberian terapi kombinasi bersama golongan diuretik tiazid, seperti metolazon 2,5 – 10 mg PO atau 0,1 – 0,3 mg/kgbb/hari dan hidroklortiazid 1 -2 mg/kgbb/hari. Diuretik tiazid bekerja dengan cara menghambat kotranspor NaCl di tubulus distal, sehingga menstimulasi eliminasi natrium dan klorin. Dengan demikian, golongan diuretik tiazid memiliki efek sinergis dengan golongan *loop diuretics* (Ponticelli & Glassock, 2009).

Pada pasien anak yang mengalami deplesi intravaskular yang signifikan, dapat diatasi dengan terapi infus albumin 20 atau 25 % dengan dosis 0,5 - 1 g/kgbb/dosis selama 2 – 4 jam sebelum pemberian terapi diuretik, guna menarik cairan dari jaringan interstisial. Selanjutnya, diberikan terapi inisial furosemid IV 1 – 2 mg/kgbb (Kaku *et al.*, 2015). Sementara pada pasien dewasa, dapat diatasi dengan pemberian 50 – 100 mg furosemid dengan larutan albumin 20 % 100 ml (Steddon *et al.*, 2014). Secara umum, terapi albumin dapat berguna untuk meningkatkan rasio serum albumin yaitu sekitar 2,8 g/dL, yang mana rasio

tersebut cukup memulihkan tekanan dan volume onkotik intravaskular (Geary & Schaefer, 2008). Manajemen terapi edema yang disebabkan oleh kondisi hipovolemia terdiri atas pemberian infus cepat normal saline dengan dosis 15 – 20 ml/kg selama 20 – 30 menit. Terapi ini dapat diulang jika gambaran klinis hipovolemia masih terlihat. Apabila pasien tidak merespon pemberian dua bolus saline, maka dapat diberikan infus albumin 5% dengan dosis 10 – 15 ml/kg atau albumin 20% 0,5 – 1 g/kg atau plasma 20 ml/kgbb (tetesan lambat 10 tetes per menit). Apabila hipovolemia telah teratasi dan pasien tetap mengalami oliguria, maka dapat diberikan furosemid 1 – 2 mg/kgbb IV (Bagga, 2008; Trihono *et al.*, 2012).





**Gambar 2. 11** Algoritma pemberian diuretik (Bagga, 2008; Trihono *et al.*, 2012).

Selain pendekatan secara farmakologi, pasien juga dapat melakukan terapi non farmakologi guna meningkatkan efektivitas pengobatan. Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan ialah dengan membatasi asupan garam hingga  $< 2$  g/hari atau hanya berkisar antara 50 – 100 mEq/hari (Steddon *et al.*, 2014). Selain restriksi garam, perlu dilakukan pembatasan *intake* cairan ke dalam tubuh, selalu melakukan penimbangan berat badan setiap hari untuk mengevaluasi edema pasien, dan menggunakan stocking untuk menekan edema pada pasien lanjut usia (O'Callaghan, 2009; DiPiro *et al.*, 2005).

#### **2.2.7.4 Terapi Hiperlipidemia**

Manajemen hiperlipidemia dapat dilakukan dengan terapi farmakologi dan non farmakologi. Terapi farmakologi merupakan manajemen hiperlipidemia dengan menggunakan agen penurun lipid, seperti golongan statin dan turunan asam fibrat. Terapi farmakologi tidak selalu diberikan pada SN, sebab hiperlipidemia pada SN bersifat sementara dan akan menurun seiring dengan terjadinya remisi. Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan antara lain dengan melakukan diet rendah lemak, diet vegetarian (kedelai), mengatur pola hidup sehat, dan hindari kebiasaan merokok (Ponticelli & Glassock, 2009; Mandal, 2014).

Golongan statin diberikan untuk SN dengan hiperlipidemia yang memiliki kadar kolesterol total  $> 200$  mg/dL, kolesterol LDL  $> 130$  mg/dL, dan trigliserida  $> 200$  mg/dL (Mandal, 2014). Golongan statin bekerja dengan menghambat enzim *HMG Co A reductase*, sehingga tidak terjadi biosintesis kolesterol di hati. Golongan statin yang sering digunakan untuk terapi hiperlipidemia pada anak ialah lovastatin 0,4 – 0,8 mg/kgbb di malam hari, dan dosis dapat dinaikkan setiap bulannya hingga dosis maksimum 40 mg/ 12 jam, sedangkan penggunaan untuk orang dewasa ialah lovastatin 1 x (10 – 20 mg) di malam hari dengan dosis maksimum 80 mg/hari. Selain itu, terapi hiperlipidemia pada anak dapat pula diberikan atorvastatin 0,2 – 1,6 mg/kgbb di malam hari dan dosis dapat dinaikkan setiap bulannya hingga dosis maksimum 80 mg setiap malam, sementara penggunaan untuk orang dewasa menggunakan dosis 1 x (10 – 40) mg dengan dosis maksimum 80 mg/hari. Penggunaan golongan statin lainnya untuk pasien

SN dewasa antara lain simvastatin 1 x (20 – 40 mg) di malam hari dengan dosis maksimum 80 mg/hari, pravastatin 10 – 40 mg/hari dengan dosis maksimum 80 mg/hari, dan fluvastatin 20 – 40 mg/hari dengan dosis maksimum 80 mg/hari. Atorvastatin dan rosuvastatin merupakan obat golongan statin yang paling poten, dengan kemampuan menurunkan kolesterol total dan LDL sebanyak 25 – 45 %. Namun, penggunaan rosuvastatin harus dihindari pada pasien SN karena dapat meningkatkan keparahan dari proteinuria dan disfungsi ginjal (Ponticelli & Glassock, 2009; Vaziri, 2016; Pardede, 2017).

Golongan fibrat merupakan terapi lini kedua untuk pengobatan hiperlipidemia pada pasien SN. Mekanisme kerja golongan fibrat ialah meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase, yang dapat menurunkan sintesis trigliserida dan menurunkan kadar trigliserida dalam serum hingga 30 – 50 %. Oleh karena itu, golongan fibrat sangat efektif dalam menurunkan hipertrigliseridemia dan tidak terlalu efektif untuk menurunkan hiperkolesterolemia. Contoh golongan fibrat yang dapat digunakan untuk terapi hiperlipidemia adalah gemfibrozil, klofibrat, dan fenofibrat (Ponticelli & Glassock, 2009; Agrawal *et al.*, 2017).

#### **2.2.7.5 Terapi Infeksi**

Terapi infeksi diberikan karena infeksi merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada SN yang paling sering terjadi (Andolino & Reid - Adam, 2015). Penatalaksanaan infeksi bertujuan untuk mengatasi terjadinya infeksi yang dapat menyebabkan kerusakan glomerulus lebih lanjut. Lesi dini pada glomerulus dapat teratasi jika infeksi diobati dengan antibiotik yang tepat (Fogo & Kashgarian, 2017). Dalam suatu penelitian disebutkan bahwa pengobatan antibiotik pada pasien dengan FRNS akibat infeksi memiliki efek terapeutik tambahan yaitu pengurangan kadar proteinuria pada pasien (Carter *et al.*, 2006). Golongan penisilin, sefalosporin, dan makrolida biasanya diresepkan untuk mengatasi antigen penginfeksi. Penggunaannya dimaksudkan untuk mengatasi penyebaran infeksi akibat *Streptococcus* nefritogenik di jaringan sekitar infeksi (Ponticelli & Glassock, 2009).

Jika terjadi infeksi, diberikan terapi antibiotik bespektrum luas dan dilanjutkan dengan pemberian antibiotik berspektrum sempit (Geary & Schaefer,

2008; Trihono *et al.*, 2012). Contoh antibiotik yang dapat diberikan untuk infeksi selulitis ialah kloksasilin 100 – 200 mg/kgBB/hari IV atau seftriakson 50 – 100 mg/kgBB/hari yang dilanjutkan dengan pemberian kloksasilin 100 mg/kgBB/hari PO atau ko – amoksiklav 30 – 40 mg/kgBB/hari atau sefiksim 8 mg/kgBB/hari, yang diberikan selama 10 hari (Pardede, 2017).

Apabila pasien SN mendapatkan terapi steroid, maka pasien harus melakukan verifikasi kekebalan atau imunisasi terhadap virus *Varicella zoster*. Jika seorang anak melakukan kontak dengan *Varicella zoster*, maka harus dilakukan imunisasi pasif dengan VZIG 125 IU/10 kg atau 400 mg/kgBB dalam dosis tunggal dengan kurun waktu pemberian < 96 jam setelah terpapar untuk meminimalkan infeksi varisela yang bersifat sistemik dan serius. Apabila sudah terjadi infeksi, pasien diberikan asiklovir 1500 mg/m<sup>2</sup>LPB/hari IV terbagi dalam tiga dosis atau diberikan asiklovir 80 mg/kgBB/hari PO terbagi dalam empat dosis selama 7 – 10 hari. Terapi steroid harus dihentikan selama pasien mendapatkan terapi antibiotik dan antivirus (Geary & Schaefer, 2008; Pardede, 2017).

### **2.3 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors**

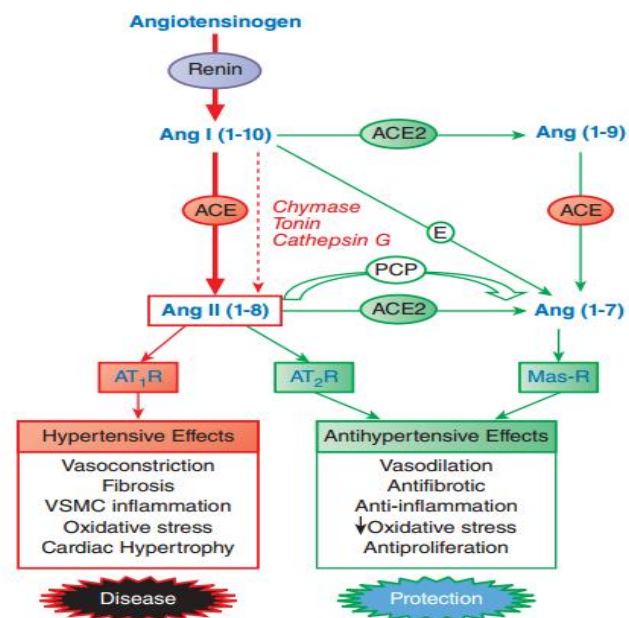
Pada tahun 1960, Ferreira dan rekannya berhasil membuktikan bahwa racun (bisa) dari ular “pit” mengandung faktor yang memberikan respon yang intensif terhadap bradikinin. Selain itu, mereka juga telah membuktikan bahwa faktor – faktor yang mempotensiasi bradikinin merupakan kelompok peptida yang menghambat aktivitas dari kininase II, yaitu suatu enzim yang bekerja untuk menonaktifkan bradikinin. Selanjutnya, dalam penelitian Erdos dan rekannya menetapkan bahwa *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan kininase II merupakan enzim yang sama, yang mengkatalisis produksi angiotensin II yang merupakan zat pressor yang kuat, dan penghancuran bradikinin yang merupakan vasodilator yang kuat. Dalam penemuan lainnya, dilakukan sintesis teprotida nonapeptida yang telah diujikan pada subjek manusia, dan terbukti dapat menurunkan tekanan darah pada banyak pasien dengan hipertensi esensial. Penemuan obat ini dianggap memberikan efek terapi yang lebih konsisten daripada antagonis reseptor peptida angiotensin II, seperti salarasin, yang juga memiliki aktivitas sebagai agonis parsial. Teprotida ini juga memberikan efek yang menguntungkan bagi pasien dengan gagal jantung. Penemuan ini lah

### 2.3.1 Mekanisme Kerja *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*

Sistem renin angiotensin memainkan peran utama dalam regulasi fungsi kardiovaskular dan ginjal, serta penghambatan dalam sistem ini memiliki efek fisiologis yang kompleks. ACE-I bekerja dengan menghambat ACE, yaitu enzim yang terlibat dalam konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II akan merangsang sintesis dan sekresi aldosteron dan meningkatkan tekanan darah melalui efek vasokonstriktor langsung yang kuat. Dengan demikian, penghambatan produksi angiotensin II akan menurunkan tekanan darah dan meningkatkan natriuresis (Sweetman, 2009; Brunton *et al.*, 2018).

The diagram illustrates the RAAS pathway and its effects. Angiotensinogen is converted to Ang I (1-10) by Renin. Ang I (1-10) is converted to Ang II (1-8) by ACE. Ang II (1-8) is converted to Ang (1-7) by ACE2. Ang II (1-8) also has a direct effect on Ang (1-7) via E. Ang II (1-8) has hypertensive effects (Vasoconstriction, Fibrosis, VSMC inflammation, Oxidative stress, Cardiac Hypertrophy) via AT<sub>1</sub>R. Ang (1-7) has antihypertensive effects (Vasodilation, Antifibrotic, Anti-inflammation, ↓Oxidative stress, Antiproliferation) via Mas-R. ACE2 also has a direct effect on Ang (1-7) via PCP. The diagram is divided into two main sections: Hypertensive Effects (red) and Antihypertensive Effects (green). A red starburst labeled 'Disease' is at the bottom left, and a green starburst labeled 'Protection' is at the bottom right.

```
graph TD
    Angiotensinogen --> Renin
    Renin --> AngI["Ang I (1-10)"]
    AngI --> ACE
    ACE --> AngII["Ang II (1-8)"]
    AngI --> ACE2
    ACE2 --> Ang17["Ang (1-7)"]
    AngII --> ACE2
    ACE2 --> Ang17
    AngII --> E
    E --> Ang17
    AngII --> AT1R["AT1R"]
    AngII --> AT2R["AT2R"]
    Ang17 --> MasR["Mas-R"]
    AT1R --> HypertensiveEffects["Hypertensive Effects<br/>Vasoconstriction<br/>Fibrosis<br/>VSMC inflammation<br/>Oxidative stress<br/>Cardiac Hypertrophy"]
    AT2R --> AntihypertensiveEffects["Antihypertensive Effects<br/>Vasodilation<br/>Antifibrotic<br/>Anti-inflammation<br/>↓Oxidative stress<br/>Antiproliferation"]
    MasR --> AntihypertensiveEffects
    HypertensiveEffects --> Disease["Disease"]
    AntihypertensiveEffects --> Protection["Protection"]
```



**Gambar 2. 12** Diagram skematis mekanisme yang berlawanan dalam RAS (Brunton *et al.*, 2018).

ACE-I berperan dengan menghambat aktivitas ACE dalam memproduksi angiotensin II, sehingga hasil akhir dari kinerja ACE-I ialah tidak terbentuknya produk angiotensin II. Penghambatan ACE menghasilkan efek: (1) vasodilatasi dan menurunkan resistensi vaskular yang menyebabkan penurunan tekanan darah, termasuk dalam hal ini menurunkan tekanan darah arteri dan vena, sehingga menurunkan *preload* dan *afterload*; dan menginduksi natriuresis; serta (2) menurunkan sekresi aldosteron, yang kemudian akan menurunkan volume darah, sehingga menurunkan beban akhir jantung (*afterload*). Secara klinik, ACE-I digunakan dalam penanganan hipertensi, infark miokard, gagal jantung, diabetes nefropati, dan gangguan ginjal progresif. Efek samping klinik yang paling sering terjadi ialah batuk kering, yang disebabkan karena akumulasi bradikinin dalam mukosa bronkus (Herman & Bhimji, 2018).

ACE merupakan enzim yang memiliki banyak substrat, salah satunya ialah bradikinin (kininase II). Oleh karena itu, konsekuensi lain dari penghambatan aktivitas ACE ialah penghambatan degradasi bradikinin, sehingga memiliki efek sebagai antihipertensi dan memiliki efek perlindungan yang menguntungkan terhadap sutau jaringan. ACE-I akan meningkatkan pelepasan renin dan laju pembentukan angiotensin I dengan mengganggu umpan balik negatif pada pelepasan renin. Akumulasi angiotensin I akan diarahkan ke rute metabolisme alternatif, dan menghasilkan peningkatan produksi vasodilator peptida seperti angiotensin (1 – 9) dan angiotensin (1 – 7) (**Gambar 2.12**) (Brunton *et al.*, 2018).

Penggunaan ACE-I dapat memberikan efek yang menguntungkan, antara lain: (1) Hemodinamik, yaitu dengan menurunkan resistensi pembuluh darah perifer; mengurangi hipertrofi dan tekanan darah pada hipertensi; mendorong terjadinya natriuresis tetapi menyebabkan sedikit perubahan pada denyut jantung; dan pada pasien gagal jantung kongestif ACE-I menginduksi terjadinya vasodilatasi vena dan arteri jantung. (2) Neurohormonal, dengan cara mereduksi

level adrenalin, noradrenalin, dan vasopresin dalam plasma; serta meningkatkan level bradikinin. (3) Antiproliferatif, dengan cara mereduksi remodeling jantung pasca infark miokard akut (IMA); dan mereduksi hipertrofi jantung dan vaskular. (4) Ginjal, dengan menurunkan resistensi pembuluh darah di ginjal; meningkatkan aliran darah ginjal; mendorong ekskresi air dan natrium; mencegah perkembangan dari mikroalbuminuria menjadi proteinuria; dan mencegah perkembangan penyakit nefropati. (5) Aterosklerosis, dengan cara memperlambat perkembangan dari aterosklerosis (Rose *et al.* 2006).

Berdasarkan struktur kimianya, ACE-I dibedakan menjadi 3 kelompok, yaitu: (1) ACE-I yang mengandung gugus sulfhidril, yaitu captopril; (2) ACE-I yang mengandung gugus dikarboksil, yaitu enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril, quinapril, benazepril, moexipril, dan trandolapril; (3) ACE-I yang mengandung gugus fosfor, yaitu fosinopril. Mayoritas obat golongan ACE-I terdiri atas *prodrug* yang mengandung ester, yang 100 – 1000 kali lebih kuat dan memiliki bioavailabilitas oral yang lebih baik daripada molekul aktifnya. Sebagian besar ACE-I diberikan secara oral (Brunton *et al.*, 2018).

### 2.3.3 Farmakokinetika dan Farmakodinamika Angiotensin Converting

#### *Enzyme Inhibitors*

Sebagian besar ACE-I diberikan secara oral dan terikat ke jaringan dan protein plasma. Obat yang terikat dalam protein plasma berarti memiliki waktu konsentrasi dalam plasma dengan fase eliminasi terminal jangka panjang, sementara obat yang bebas akan cepat diekskresikan oleh ginjal. Selain captopril dan lisinopril, obat golongan ACE-I lainnya ialah suatu *prodrug*, yang mana setelah diabsorpsi *prodrug* tersebut akan dimetabolisme secara cepat dengan menghidrolisis ester ke bentuk asam aktif, misalnya enalapril yang akan dikonversi menjadi enalaprilat (British and Irish Hypertension Society, 2017).

Metabolisme golongan ACE-I terjadi di hati. Obat diekskresikan dalam bentuk obat aktif atau metabolit aktif. Sebagian besar ACE-I bersifat polar, sehingga sebagian besar diekskresikan melalui urin, dan beberapa metabolit aktif seperti benazeprilat dan fosinoprilat diekskresikan melalui saluran empedu (Sweetman, 2009). Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada hewan coba anjing, enalaprilat mengalami ekskresi utamanya melalui ginjal (95%), sementara

benazeprilat diekskresikan di dua tempat, yaitu di hepar (55 %) dan ginjal (45%) (Toutain & Lefebvre, 2004).

Semua ACE-I merupakan vasodilator melalui penghambatan vasokonstriksi dari angiotensin II endogen, sehingga memiliki indikasi terapi, efek samping, dan kontraindikasi yang sama. Sebagian besar obat golongan ACE-I diekskresikan melalui ginjal. Gangguan fungsi ginjal secara signifikan mengurangi klirens plasma dari obat yang ekskresi utamanya melalui ginjal, sehingga dosis penggunaan obat – obatan tersebut harus dikurang pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Peningkatan *Plasma Renin Activity* (PRA) menyebabkan pasien hiperresponsif terhadap ACE-I, sehingga mengakibatkan terjadinya hipotensi. Dengan demikian, dosis awal ACE-I harus dikurangi pada pasien dengan kadar renin plasma yang tinggi, seperti pada pasien gagal jantung dan pasien dengan terapi diuretik. Proses distribusi ACE-I ke jaringan – jaringan tubuh adalah berbeda – beda, yang mana ada kemungkinan bahwa perbedaan ini dibutuhkan untuk menghambat permasalahan pada beberapa sistem renin angiotensin pada jaringan tertentu (Brunton *et al.*, 2018).

### **2.3.4 Kegunaan Terapeutik Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors**

ACE-I bekerja dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE banyak digunakan dan ditoleransi dengan baik pada beberapa penyakit, diantaranya: (1) Antihipertensi. ACE-I menyebabkan dilatasi arteriol sistemik yang diikuti dengan vasodilatasi arteri besar, sehingga menyebabkan penurunan tekanan sistolik. (2) Penyakit kardiovaskular. ACE-I berperan dalam menurunkan *preload* dan *afterload* pada pasien gagal jantung, serta mengurangi remodeling ventrikel kiri jantung akibat IMA. ACE-I juga digunakan sebagai terapi disfungsi sistolik ventrikel kiri dengan cara menurunkan tekanan diastolik melalui penurunan tekanan arteri paru, tekanan kapiler paru, volume dan tekanan darah saat masuk ke ventrikel dan atrium kiri. (3) Diabetes nefropati dan gagal ginjal. Dalam diabetes nefropati dan gagal ginjal, ACE-I berguna untuk mengatasi proteinuria dengan cara menurunkan tekanan darah arteri pada ginjal, sehingga terjadi vasodilatasi arteriol efferen ginjal, dan meningkatkan selektivitas permeabilitas merman filter, sehingga terjadi ultrafiltrasi protein dalam ginjal. ACE-I juga memberikan efek renoprotektor melalui peningkatan sintesis

angiotensin (1-7). Angiotensin (1-7) yang berikatan dengan reseptor Mas dapat memberikan efek proteksi dan antifibrotik (**Gambar 2.12**) (BNF.org, 2011; Brunton *et al.*, 2018).

### **2.3.5 Kontraindikasi *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors***

ACE-I dikontraindikasikan untuk pasien dengan penyakit: (1) Angioedema atau hipersensitifitas terhadap pengobatan ACE-I, dan pasien yang memiliki riwayat angioedema idiopatik ataupun akibat genetik. (2) Stenosis aorta, umumnya dikontraindikasikan dengan semua jenis vasodilator. Penggunaan ACE-I akan menyebabkan curah jantung tidak dapat meningkat akibat vasodilatasi sistemik dan risiko hipotensi berat. Penggunaan ACE-I pada pasien stenosis aorta, harus dilakukan pemantauan tentang perkembangan penyakit dan kondisi pasien. (3) Penyakit pembuluh darah perifer. Penggunaan ACE-I untuk terapi penyakit ini dapat berisiko tinggi terkena stenosis arteri ginjal dan penyakit gagal ginjal. Penggunaan ACE-I pada pasien penyakit pembuluh darah perifer harus dilakukan pemantauan terkait kadar kreatinin pasca dimulai terapi ACE-I. Apabila kadar kreatinin meningkat hingga dua kali kadar sebelumnya selama 3 – 5 hari berturut – turut, maka terapi ACE-I harus dihentikan karena peningkatan kadar kreatinin tersebut mungkin merupakan tanda awal terjadinya stenosis ginjal bilateral yang sebelumnya tidak terdiagnosis. (4) Ibu hamil, karena dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada janin atau neonatal, anuria pada neonatal yang terjadi cukup lama, dan hipoplasia paru. Penggunaannya untuk ibu hamil masuk ke dalam kategori D (Ross *et al.* 2006; Sweetman, 2009; Herman & Bhimji, 2018).

### **2.3.6 Efek Samping *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors***

Secara umum ACE-I ditoleransi dengan baik. Namun, penggunaan ACE-I bisa saja menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan, yang mana reaksi tersebut dikaitkan erat dengan efek farmakologinya. Efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan ACE-I antara lain: (1) Hipotensi. Penurunan tajam tekanan darah dapat terjadi setelah pemberian dosis pertama ACE-I pada pasien dengan gagal jantung dan depleksi cairan atau natrium. Hal ini disebabkan adanya penggunaan terapi diuretik oleh pasien tersebut, yang mana diuretik juga memiliki efek sebagai antihipertensi. Selain itu, hipotensi disebabkan oleh penurunan sekresi aldosterone, sehingga tubuh mengalami natriuresis dan terjadi hipotensi.



(2) Batuk. ACE-I menginduksi batuk sebanyak 5 % - 20 %. Mekanisme batuk dikaitkan dengan sistem penghambatan ACE yang menyebabkan terhambatnya degradasi bradikinin. Batuk dimediasi oleh akumulasi bradikinin dan substansi prostaglandin di paru – paru. (3) Hiperkalemia dan hiponatremia. Hipokalemia dan hiponatremia, terjadi akibat penurunan sekresi aldosteron akibat tidak terbentuknya angiotensin II. ACE-I menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan insufisiensi ginjal, pasien yang sedang menggunakan terapi diuretik hemat kalium, dan suplemen kalium (4) Gagal ginjal akut. Penghambatan ACE dapat menginduksi insufisiensi ginjal akut pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral, stenosis arteri pada pasien dengan satu ginjal, gagal jantung, dan depleksi volume akibat diare atau diuretik. (5) Angioedema ACE-I menginduksi angioedema kemungkinan berkaitan dengan akumulasi bradikinin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan vasodilatasi. ACE-I menyebabkan angioedema dengan tingkat probabilitas 0,1 % – 0,5 %, yang mana ACE-I akan menyebabkan pembengkakan di bagian hidung, tenggorokan, mulut, glotis, laring, bibir, atau lidah. Ketika penggunaan ACE-I dihentikan, angioedema akan menghilang dalam beberapa jam (Ross *et al.* 2006; Sweetman, 2009; Herman & Bhimji, 2018; Brunton *et al.*, 2018).

### **2.3.7 Interaksi Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors**

Bagian terpenting dalam pola terapi suatu obat ialah dengan mempertimbangkan interaksi antar obat. ACE-I dapat berinteraksi dengan beberapa jenis obat, diantaranya: (1) NSAID. Penggunaan ACE-I bersama ACE-I dapat meningkatkan efek samping ACE-I pada ginjal, sehingga dapat mempengaruhi fungsi ginjal. Penggunaan ACE-I bersama NSAID juga bersifat nefrotoksik karena dapat memodifikasi perfusi ginjal, yang dapat mengakibatkan peningkatan risiko iskemia ginjal. (2) Diuretik atau agen antihipertensi lain. Efek interaksi kedua golongan ini ialah meningkatnya risiko hipotensi. Hal ini dapat diatasi dengan menggunakan dosis rendah pada terapi awal ACE-I, atau mempertimbangkan untuk menurunkan dosis diuretic, khususnya furosemid saat melakukan terapi inisial ACE-I. (3) Suplemen kalium dan obat penginduksi hiperkalemia (diuretik hemat kalium, indometasin, siklosporin). Interaksi yang terjadi ialah meningkatkan risiko hiperkalemia. Penggunaan ACE-I bersama obat

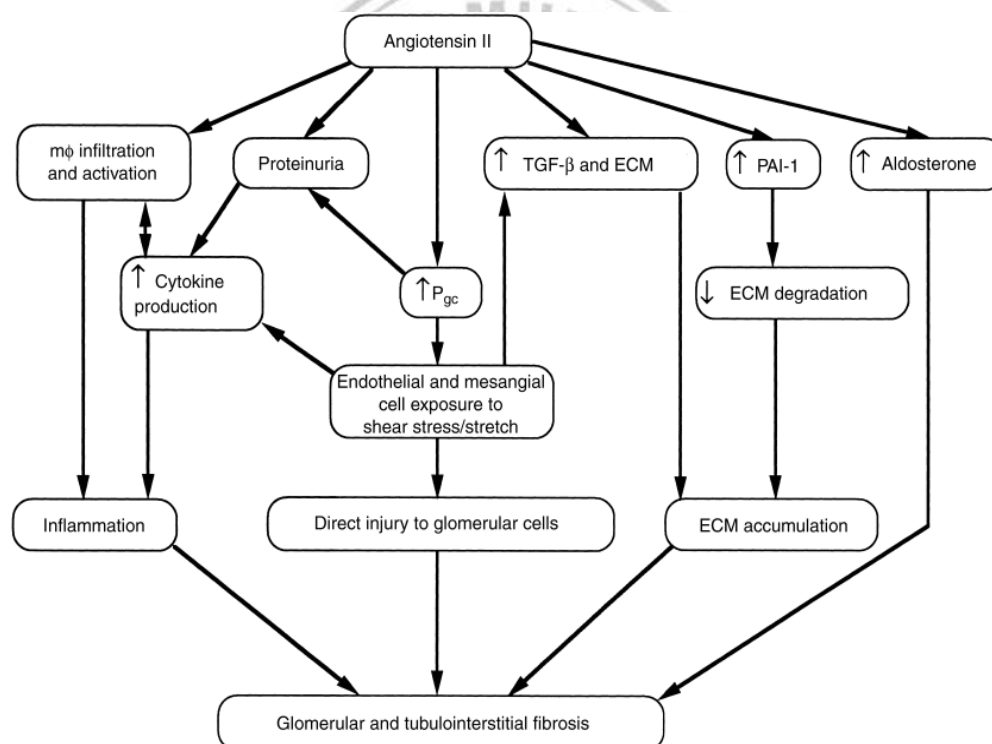
– obat penginduksi hiperkalemia tersebut harus diiringi dengan pemantauan konsentrasi kalium dalam serum. Penggunaan obat penginduksi hiperkalemia harus dihentikan sebelum dimulainya terapi ACE-I pada pasien gagal jantung. (4) Litium. ACE-I mereduksi ekskresi dari litium, sehingga meningkatkan risiko toksisitas. Apabila digunakan bersama, maka perlu dilakukan pemantauan terhadap kadar lithium. (5) Agen hipoglikemia. ACE-I dapat meningkatkan efek dari agen hipoglikemia. Penggunaan ACE-I bersama agen hipoglikemia, harus diikuti dengan pemantauan kadar glukosa darah. (6) Antasida. Antasida kemungkinan akan menurunkan absorpsi dari beberapa obat golongan ACE-I. Efek interaksi tersebut dapat dicegah dengan melakukan jeda pemberian obat, minimal diberikan jeda 2 jam setelah pemberian obat yang pertama (Ross *et al.* 2006; Sweetman, 2009).

#### **2.4 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors pada Sindrom Nefrotik**

Adanya kerusakan pada ginjal dikaitkan erat dengan sistem renin angiotensin. Sistem renin angiotensin merupakan suatu regulator yang berperan dalam keseimbangan natrium, volume cairan ekstraseluler, resistensi ginjal dan resistensi vaskular sistemik. Aktivitas sistem renin angiotensin yang berlebihan dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi dan kerusakan organ target. Sistem renin angiotensin aldosteron menghasilkan produk utama, yaitu senyawa angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat. Angiotensin II adalah mediator sentral proses hemodinamik maupun non hemodinamik dari cedera ginjal (**Gambar 2.13**) (Galle, 2008; Toreh *et al.*, 2012; Brunton *et al.*, 2018).

Angiotensin II menjadi peran sentral dalam perkembangan cedera ginjal melalui beberapa mekanisme. Peningkatan jumlah angiotensin II disebabkan oleh adanya podosit yang mengalami peregangan (Macconi, 2010). Angiotensin II menyebabkan hilangnya permeabilitas glomerulus (selektivitas ukuran), sehingga mengakibatkan proteinuria. Efek ini merupakan efek langsung yang diakibatkan oleh angiotensin II pada ginjal. Selain itu, secara hemodinamika proteinuria terjadi akibat peningkatan tekanan intraglomerular. Angiotensin II juga terbukti merangsang proliferasi sel mesangial dan menginduksi ekspresi *Transforming Growth Factor* (TGF)- $\beta$  dan meningkatkan sintesis matriks ekstraseluler (ECM). Adanya akumulasi dari ECM akan menginduksi fibrosis glomerular dan

tubulointerstisial. Angiotensin II juga merangsang produksi *Plasminogen Activator Inhibitor - 1* (PAI - 1) oleh sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga dapat meningkatkan akumulasi ECM melalui penghambatan degradasi ECM oleh matriks metalloproteinase yang membutuhkan konversi ke bentuk aktif oleh plasmin. Angiotensin II juga dapat merangsang infiltrasi dan aktivasi makrofag dan menginduksi fagositosis, sehingga dapat meningkatkan komponen inflamasi yang terkait dengan cedera ginjal. Selanjutnya, angiotensin II akan menstimulasi adrenal untuk memproduksi aldosteron, yang juga telah terbukti berperan dalam cedera ginjal. Penghambatan produksi angiotensin II oleh ACE-I terbukti dapat memberikan efek yang menguntungkan dalam menurunkan proteinuria melalui penurunan tekanan darah renal dan mampu memproteksi ginjal (renoprotektor) (Taal & Brenner, 2000; Galle, 2008).

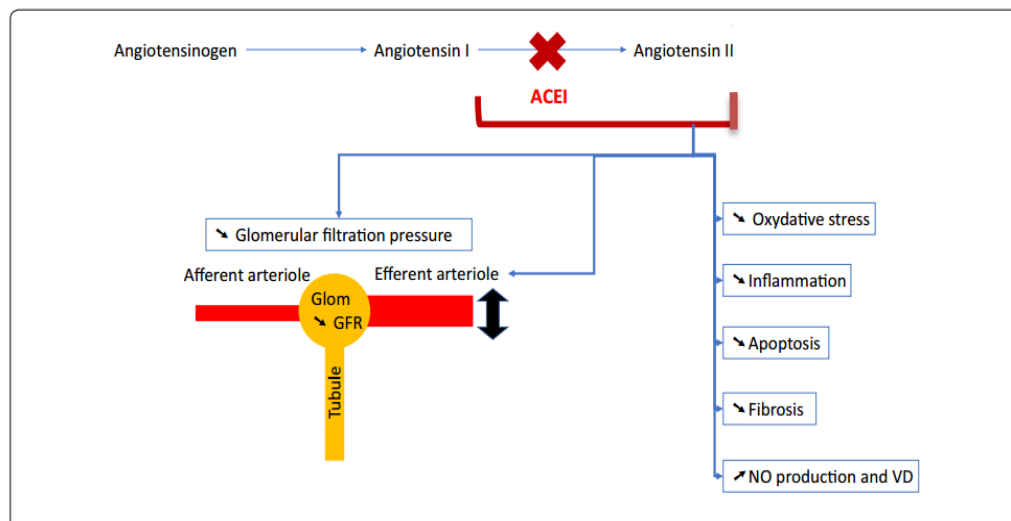


**Gambar 2. 13** Peran angiotensin II dalam patofisiologi penyakit ginjal (Taal & Brenner, 2000).

#### 2.4.1 Mekanisme Kerja *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* pada Sindrom Nefrotik

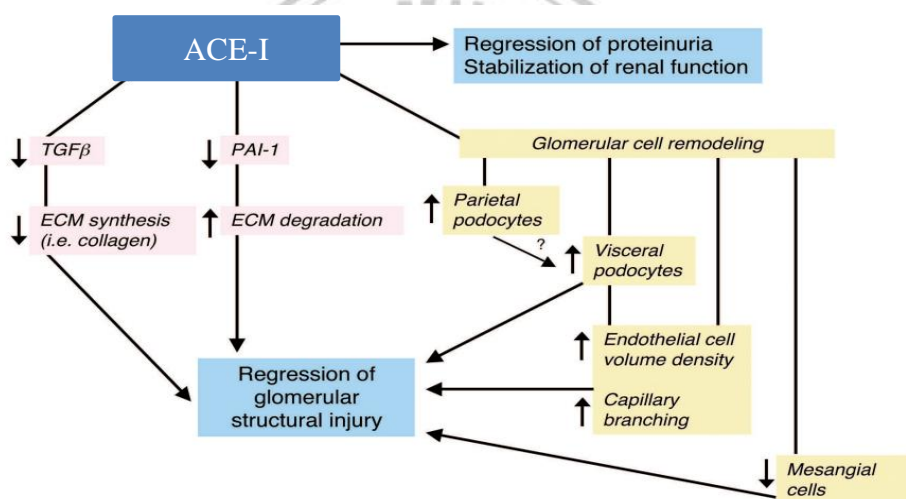
ACE-I secara kompetitif menghambat aktivitas *angiotensin converting enzyme* (ACE), sehingga menghambat pembentukan oktapeptida aktif angiotensin

II dari prekursor non aktif angiotensin I. Angiotensin II merupakan mediator sentral sekaligus vasokonstriktor poten terjadinya kelainan pada ginjal (**Gambar 2.11**). Dengan tidak terbentuknya angiotensin II, maka arteriol efferen akan berdilatasi dan menurunkan tekanan intraglomerular, sehingga menyebabkan perubahan permeabilitas pada glomerulus. Penurunan tekanan intraglomerular akan memicu perbaikan selektifitas dari membran glomerulus melalui mekanisme langsung pada sel epitel podosit. Akibatnya, terjadi penurunan transpor protein di seluruh filter glomerulus dan protein akan difiltrasi dengan lebih selektif (ultrafiltrasi) oleh membran filter, sehingga dapat menyebabkan penurunan kadar proteinuria pada pasien SN (Remuzzi, 1999; Galle, 2008; Kliegman *et al.*, 2018). Vasodilatasi arteriol efferen oleh ACE-I juga menyebabkan penurunan GFR, yang diikuti dengan meningkatnya konsentrasi kreatinin serum. Selain itu, ACE-I juga menyebabkan berkurangnya pelepasan sitokin, kemokin lokal, dan berkurangnya aktivasi jalur inflamasi, sehingga dapat menurunkan terjadinya fibrosis ginjal; berkurangnya pembentukan oksigen reaktif (stres oksidatif), sehingga dapat memperkecil terjadinya inflamasi; membatasi hilangnya podosit dan memiliki manfaat secara langsung dalam mereduksi apoptosis podosit; serta meningkatkan sintesis dan bioaktivitas dari NO, sehingga menambah oksigenasi mikrovaskular kortikal ginjal dan mengembalikan fungsi endotel (Wühl & Schaefer, 2008; Zhang *et al.*, 2015; Joannidis & Hoste, 2018).



**Gambar 2. 14** Efek *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACE-I) (Joannidis & Hoste, 2018).

Mekanisme penghambatan produksi angiotensin II telah terbukti memberikan efek proteksi terhadap ginjal. ACE-I pada pasien SN digunakan pula sebagai agen renoprotektor dan penstabil fungsi ginjal. Angiotensin II menginduksi peningkatan *Transforming Growth Factor* (TGF)- $\beta$ 1 dan *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI)-1, yang mana kedua faktor tersebut merupakan sitokin penting yang berperan dalam terjadinya glomerulosklerosis. Peningkatan (TGF)- $\beta$ 1 dalam serum mengindikasikan terjadinya obstruksi pada jaringan (glomerulus) dan memungkinkan terjadinya fibrosis tubulointerstisial. ACE-I yang berfungsi sebagai renoprotektor bekerja dengan cara mengontrol akumulasi dari matriks ekstraselular melalui pengendalian peningkatan (TGF)- $\beta$ 1 dan (PAI)-1 dalam serum, yaitu dengan menurunkan sintesis keduanya, sehingga mencegah terjadinya glomerulosklerosis (Remuzzi, 1999; Trihono *et al.*, 2012).



**Gambar 2. 15** Mekanisme renoprotektif *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACE-I) (Macconi, 2010).

ACE-I juga dapat berfungsi untuk memperbaiki lesi glomerulosklerosis dengan melibatkan restrukturisasi mikrovaskulatur glomerulus. Perbaikan lesi glomerulus oleh ACE-I dikaitkan dengan remodeling komponen sel glomerulus, yaitu dengan meningkatkan jumlah podosit yang selektif sebagai dasarnya. Selain repopulasi podosit, diamati pula peningkatan massa volume sel endotel dan percabangan kapiler, serta terjadinya penurunan hiperplasia mesangial selama pengobatan ACE-I. ACE-I dapat mengurangi kejadian proteinuria dan menstabilkan fungsi ginjal (Macconi, 2010). Menurut Brunton *et al.*, 2018, sifat

proteksi ginjal oleh ACE-I disebabkan oleh peningkatan sintesis angiotensin (1-7) akibat terhambatnya produksi angiotensin II. Angiotensin (1-7) yang berikatan dengan reseptor Mas dapat memberikan efek proteksi dan antifibrotik pada ginjal (**Gambar 2.10**) (Brunton *et al.*, 2018).

#### **2.4.2 Penggunaan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors pada Sindrom Nefrotik**

ACE-I memiliki peran yang cukup penting dalam penatalaksanaan pasien SN dan penyakit gagal ginjal kronis dengan cara mengurangi proteinuria dan menstabilkan fungsi ginjal (Katzung *et al.*, 2012). ACE-I merupakan terapi suportif lini pertama pengendalian proteinuria pada sindrom nefrotik resisten steroid. Dalam beberapa penelitian, penggunaan ACE-I dapat mereduksi proteinuria dengan signifikan pada pasien SN. Pada sebuah penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Universitas Banaras Hindu, India pada bulan April 1999 dan November 2000, bertujuan untuk membandingkan penggunaan obat ramipril (ACE-I) dan verapamil (CCB) sebagai agen terapi proteinuria pada pasien sindrom nefrotik resisten steroid. Sebanyak 17 pasien sindrom nefrotik resisten steroid dengan proteinuria yang persisten  $> 3,5$  g/hari, secara acak diterapi dengan menggunakan golongan ACE-I, yaitu ramipril (1 x 2,5 – 5,0 mg) PO yang dapat ditingkatkan hingga dosis maksimum 10 mg/hari dan golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB), yaitu verapamil (1 x 120 mg) PO yang dapat ditingkatkan hingga dosis maksimum 240 mg/hari. Penelitian dilanjutkan dengan melakukan peninjauan terhadap kadar proteinuria setiap 24 jam pertama selama 12 bulan, dan didapatkan hasil bahwa terjadi penurunan kadar proteinuria dengan rata – rata hasil dari  $6319,44 \pm 1971,70$  mg/hari menjadi  $1852,44 \pm 1813,74$  mg/hari pada pasien dengan terapi ramipril, serta dari  $5332,87 \pm 1947,47$  mg/hari menjadi  $2759,37 \pm 1929,6$  mg/hari pada pasien dengan terapi verapamil. Selain itu, selama masa studi 12 bulan, pada kelompok ramipril didapatkan hasil sebanyak 2 pasien (22,22 %) mengalami remisi (proteinuria  $< 300$  mg/hari), 4 pasien (44,44 %) mengalami proteinuria dengan rentang 301 – 1000 mg/hari, dan 3 pasien lainnya (33,33 %) masih mengalami proteinuria nefrotik (proteinuria  $> 3,5$  g/hari). Sementara pada kelompok verapamil didapatkan hasil sebanyak 1 pasien (12,5 %) mengalami remisi, 4 pasien (50 %) mengalami proteinuria dengan

rentang 301 – 1000 mg/hari, dan 3 pasien lainnya (37,5 %) masih mengalami proteinuria nefrotik. Dengan demikian, ramipril terbukti memiliki kemampuan untuk mereduksi proteinuria yang lebih baik dari verapamil (Kumar *et al.*, 2004).

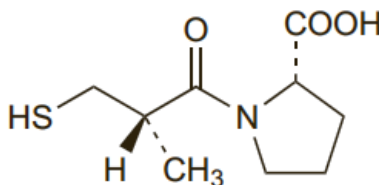
Dalam penelitian lain yang bertujuan untuk mengetahui efek ACE-I pada kondisi proteinuria, dilakukan evaluasi terhadap 30 pasien sindrom nefrotik resisten steroid. Sebanyak 15 pasien diterapi dengan enalapril (1 – 4) x 5 mg PO pada kelompok studi dan 15 pasien lainnya diberikan terapi suportif melalui pengendalian edema dan pemberian antihipertensi selain golongan ACE-I dan CCB pada kelompok kontrol. Setelah dilakukan studi selama 12 minggu, didapatkan penurunan proteinuria yang signifikan pada kelompok studi, yaitu dari  $4,15 \pm 0,65$  g/hari menjadi  $1,34 \pm 0,66$  g/hari dengan rata – rata penurunan proteinuria adalah sebesar  $67,88\% \pm 16,38\%$ . Sementara itu, tidak ada penurunan proteinuria yang signifikan saat pengamatan pada kelompok kontrol. Dengan demikian, enalapril terbukti dapat mengurangi proteinuria secara signifikan pada pasien sindrom nefrotik resisten steroid (Arora *et al.*, 2002).

Golongan ACE-I sebagian besar diekskresikan melalui ginjal. Oleh sebab itu, penggunaannya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal harus dilakukan penyesuaian dosis. Penyesuaian dosis dalam hal ini dilakukan dengan memberikan ACE-I mulai dari dosis terendah dan selanjutnya dititrasi hingga dosis maksimum yang dapat ditoleransi (bpac.org). Gangguan fungsi ginjal umumnya dapat dilihat dari rasio klirens kreatinin. Penyesuaian dosis ACE-I biasanya dipertimbangkan pada tingkat klirens kreatinin antara 30 – 60 ml/menit (Domenic, 1992).

ACE-I yang dapat digunakan untuk SN antara lain captopril, enalapril, lisinopril, benazepril, ramipril, quinapril, dan fosinopril (Yi *et al.*, 2006; Barry, 2014; UNC *Kidney Center*, 2018).

#### 2.4.2.1 Captopril

**Struktur**



**Gambar 2. 16** Struktur kimia captopril (Sweetman, 2009).

### Indikasi

Terapi proteinuria (Trihono *et al.*, 2012; Barry, 2014).

### Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap ACE-I dan angioedema akibat pengobatan ACE-I sebelumnya (Lacy *et al.*, 2008).

### Dosis

Anak : 3 x 0.3 mg/kgbb (Trihono *et al.*, 2012).

Dewasa : 75 – 100 mg / hari dalam dosis terbagi (Steddon *et al.*, 2014).

### Farmakokinetika

Captopril adalah inhibitor ACE ampuh dengan  $K_i$  1,7 nM. Captopril diberikan secara oral, diserap dengan cepat dan memiliki bioavailabilitas sekitar 75%. Bioavailabilitas berkurang 25% - 30% bila ada makanan. Captopril terikat pada protein sekitar 25 % – 30 %. Konsentrasi puncak dalam plasma terjadi dalam 1 jam, obat dibersihkan dengan cepat dengan  $t_{1/2}$  obat sekitar 2 jam. Diperkirakan bahwa captopril akan dimetabolisme lebih luas pada pasien dengan gangguan ginjal daripada pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, lebih dari 95 % dari dosis yang diserap akan diekskresikan melalui urin dalam 24 jam, yang mana sekitar 40% - 50% sebagai captopril dan sisanya sebagai captopril disulfida dimer dan sistein disulfida (Brunton *et al.*, 2018; Ashley & Dunleavy, 2019).

### Efek samping

Kemerahan (6,2%), hipotensi (5%), sakit kepala (1,8%), pusing (1,6%), mual (1%), gangguan indera perasa (0,9%), dan batuk (0,8%) (Sweetman, 2009).

### Interaksi

(1) Allopurinol: meningkatkan risiko hipersensitivitas. (2) Antasida: menurunkan bioavailabilitas dari captopril. (3) Capsaicin: memperburuk efek samping batuk kering akibat penggunaan captopril. (4) Makanan: menurunkan bioavailabilitas dari captopril. (5) Indometasin: menurunkan efek samping hipotensi, tetapi meningkatkan risiko hiperkalemia. (6) Litium: meningkatkan kadar litium dalam serum dan meningkatkan risiko keracunan. (7) Fenotiazin: meningkatkan efek dari captopril. (8) Suplemen kalium dan diuretik hemat



kalium: meningkatkan kadar kalium dalam serum. (9) Probenesid: meningkatkan kadar captopril dalam plasma dan menurunkan klirens captopril (Tatro, 2003).

### Rute pemberian

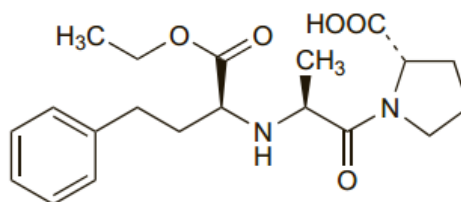
Oral : Tablet (Sweetman, 2009; Ashley & Dunleavy, 2019).

### Sediaan

**Acepress®** (Bernofarm) tablet 12,5 mg dan 25 mg; **Captensin®** (Kalbe Farma) tablet 12,5 mg dan 25 mg; **Captopril** (Hexpharm Jaya) tablet 12,5 mg, 25 mg, dan 50 mg; **Captopril** (Indofarma) tablet 12,5 mg, 25 mg, dan 50 mg; **Captopril** (Pertiwi Agung) tablet 25 mg; **Farmoten®** (Fahrenheit) tablet 12,5 mg dan 25 mg; **Forten®** (Hexpharm Jaya) tablet 12,5 mg, 25 mg, dan 50 mg; **Otoryl®** (Otto) tablet 25 mg; **Scantensin®** (Tempo Scan Pacific) tablet 12,5 mg, 25 mg, dan 50 mg; **Tensicap®** (Sanbe Farma) tablet 12,5 mg dan 25 mg; **Tensobon®** (Coronet Crown) tablet 25 mg (IAI, 2017).

### 2.4.2.2 Enalapril Maleat

#### Struktur



**Gambar 2. 17** Struktur kimia enalapril (Sweetman, 2009).

#### Indikasi

Terapi proteinuria (Trihono *et al.*, 2012; UNC Kidney Center, 2018).

#### Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap ACE-I, angioedema akibat pengobatan ACE-I sebelumnya, dan pasien dengan angioedema idiopatik atau genetic (Lacy *et al.*, 2008).

#### Dosis

Anak : 0.5 mg/kgbb/hari dibagi dalam 2 dosis (Trihono *et al.*, 2012).

Dewasa : 5 – 20 mg/hari (Kodner, 2009).

#### Farmakokinetika

Enalapril maleat merupakan *prodrug* yang dihidrolisis oleh esterase di hati untuk menghasilkan enalaprilat, suatu asam dikarboksilat aktif. Enalaprilat adalah ACE-I yang poten dengan  $K_i$  0,2 nM. Enalapril diserap dengan cepat ketika

diberikan secara oral dan memiliki bioavailabilitas oral sekitar 60% (tidak berkurang bila ada makanan). Enalapril memiliki ikatan dengan protein antara 50 % – 60 % Konsentrasi enalaprilat mencapai puncak setelah 3 – 4 jam. Enalapril memiliki  $t_{1/2}$  sekitar 1,3 jam, tetapi untuk enalaprilat memiliki plasma  $t_{1/2}$  sekitar 11 jam karena memiliki ikatan yang kuat terhadap ACE. Enalapril diekskresikan melalui urin (60 % – 80 %) dan feses, baik sebagai enalaprilat, terhitung sekitar 40 % dari dosis, dan enalapril utuh sekitar 20 %, dengan rute kemih yang lebih mendominasi (Sweetman, 2009; Brunton *et al.*, 2018; Ashley & Dunleavy, 2019).

### **Efek samping**

Persentase terjadinya efek samping akibat penggunaan enalapril maleat ialah 1 – 10 %, yang meliputi: hipotensi (0,9% – 7%), nyeri dada (2%), sinkop (0,5% – 2%), sakit kepala (2% – 5%), pusing (4% – 8%), lelah (2% – 3%), kemerahan (2%), peningkatan serum kreatinin (0,2% – 20%) (Lacy *et al.*, 2008).

### **Interaksi**

(1) Allopurinol: penggunaan secara bersama dapat meningkatkan risiko hipersensitivitas. (2) Antasida: menurunkan bioavailabilitas dari enalapril. Penggunaannya harus diberi jeda waktu pemberian, yaitu 1 -2 jam. (3) Capsaicin: memperburuk efek samping batuk kering akibat penggunaan enalapril. (4) Digoksin: meningkatkan konsentrasi digoksin. (5) Indometasin: menurunkan efek samping hipotensi, tetapi meningkatkan risiko hiperkalemia. (6) Litium: meningkatkan kadar litium dalam serum dan meningkatkan risiko keracunan. (7) Fenotiazin: meningkatkan efek farmakologi fenotiazin. (8) Suplemen kalium dan diuretik hemat kalium: meningkatkan kadar kalium dalam serum. (9) Rifampin: menurunkan efek farmakologi enalapril (Tatro, 2003).

### **Rute pemberian**

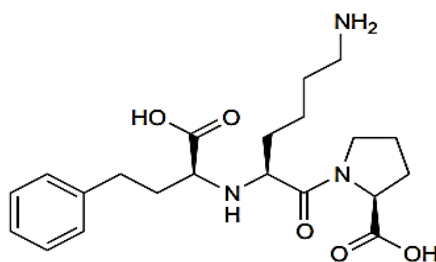
Oral : Tablet (Sweetman, 2009; Ashley & Dunleavy, 2019).

### **Sediaan**

**Tenaten®** (Coronet Crown) tablet enalapril maleat 10 mg (IAI, 2017).

### 2.4.2.3 Lisinopril

#### Struktur



**Gambar 2. 18** Struktur kimia lisinopril (Sweetman, 2009).

#### Indikasi

Terapi proteinuria (Trihono *et al.*, 2012; Barry, 2014; UNC Kidney Center, 2018).

#### Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap ACE-I, angioedema akibat pengobatan ACE-I sebelumnya, dan pasien dengan angioedema idiopatik atau genetik (Lacy *et al.*, 2008).

#### Dosis

Anak : 0,1 mg/kgbb/dosis (Trihono *et al.*, 2012).

Dewasa : 10 mg/hari dan ditingkatkan menjadi 20 mg/hari (Sweetman, 2009).

#### Farmakokinetika

Lisinopril diabsorpsi secara perlahan, bervariasi, dan tidak lengkap (~30%) setelah pemberian oral; bioavailabilitas tidak berkurang bila ada makanan; konsentrasi puncak dalam plasma dicapai dalam waktu sekitar 7 jam. Lisinopril dilaporkan tidak terikat secara signifikan dengan protein plasma. Lisinopril diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak diubah melalui urin (80 % - 90 %), memiliki  $t_{1/2}$  plasma sekitar 12 jam pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal. Lisinopril tidak menumpuk di jaringan (Sweetman, 2009; Brunton *et al.*, 2018).

#### Efek samping

Hiperkalemia; gagal ginjal telah dilaporkan sebagai akibat pemberian ACE-I terutama pada pasien dengan gagal jantung kongestif berat, stenosis arteri ginjal, dan pasca transplantasi ginjal; telah dilaporkan terjadinya reaksi anafilaksis pada pasien dialisis yang menggunakan kombinasi ACE-I dan membran *polyacrylonitrile* (Ashley & Dunleavy, 2019).

## Interaksi

(1) Allopurinol: penggunaan secara bersama dapat meningkatkan risiko hipersensitivitas. (2) Antasida: menurunkan bioavailabilitas dari lisinopril. Penggunaannya harus diberi jeda waktu pemberian, yaitu 1 – 2 jam. (3) Capsaicin: memperburuk efek samping batuk kering akibat penggunaan lisinopril. (4) Digoksin: meningkatkan konsentrasi digoksin dalam plasma. (5) Indometasin: menurunkan efek samping hipotensi, tetapi meningkatkan risiko hiperkalemia. (6) Litium: meningkatkan kadar litium dalam serum dan gejala keracunan. (7) Fenotiazin: meningkatkan efek farmakologi fenotiazin. (8) Suplemen kalium dan diuretik hemat kalium: meningkatkan kadar kalium dalam serum (Tatro, 2003).

## Rute pemberian

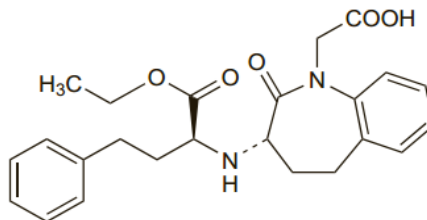
Oral : Tablet (Sweetman, 2009; Ashley & Dunleavy, 2019).

## Sediaan

**Inhitril®** (Bernofarm) tablet 5 mg dan 10 mg; **Interpril®** (Interbat) tablet 5 mg dan 10 mg; **Linoxal®** (Sandoz) tablet 10 mg; **Odace®** (Prafa) tablet 10 mg; **Tensinop®** (Sanbe Farma) tablet 5 mg dan 10 mg (IAI, 2017).

### 2.4.2.4. Benazepril HCl

#### Struktur



**Gambar 2. 19** Struktur kimia benazepril (Sweetman, 2009).

## Indikasi

Antihipertensi dengan proteinuria (Aronson, 2016; UNC Kidney Center, 2018).

## Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap ACE-I, angioedema akibat pengobatan ACE-I sebelumnya, dan pasien dengan angioedema idiopatik atau genetic (Lacy *et al.*, 2008).

## Dosis

Anak – anak : 0.3 mg/kg/hari (Aronson, 2016).

Dewasa : 2 x 10 mg (Generalli & Cada, 2016).

### Farmakokinetika

Benazepril merupakan *prodrug*, yang kemudian akan diubah menjadi bentuk aktifnya yaitu benazeprilat oleh *hepatic esterase*. Benazepril diserap dengan cepat, dan hanya sekitar 37% obat yang berhasil diserap oleh tubuh setelah pemberian secara oral (absorpsi sedikit berkurang bila ada makanan). Benazepril hampir sepenuhnya dimetabolisme menjadi benazeprilat dan konjugat glukuronida dari benazepril dan benazeprilat. Konsentrasi puncak benazepril dan benazeprilat dalam plasma masing-masing dicapai dalam waktu 0,5 - 1 jam dan 1 - 2 jam. baik benazepril maupun benazeprilat sekitar 95 % akan terikat dengan protein plasma. Benazeprilat memiliki  $t_{1/2}$  efektif dalam plasma kurang lebih 10 - 11 jam. Benazepril akan diekskresikan terutama melalui urin sekitar 22 % dan sekitar 11 % - 12 % diekskresikan dalam empedu. Klirens benazeprilat akan melambat pada pasien dengan gangguan ginjal, meskipun ekskresi bilier akan mengkompensasi hal tersebut hingga batas tertentu. Sejumlah kecil benazepril dan benazeprilat didistribusikan melalui ASI. Benazeprilat tidak terakumulasi dalam jaringan, kecuali di dalam paru-paru (Sweetman, 2009; Brunton *et al.*, 2018).

### Efek samping

Persentase kemungkinan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan akibat penggunaan benazepril HCl adalah sebesar 1 – 10 %, yang meliputi : 1% - 10% pasien dengan pengobatan benazepril mengalami batuk (1% - 10%), sakit kepala (6%), pusing (4%), kreatinin serum meningkat (2%), memburuknya fungsi ginjal dapat terjadi pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral atau hipovolemia, kelelahan (2%), somnolen/kesadaran menurun (2%) dan mual (1%) (Lacy *et al.*, 2008).

### Interaksi

(1) Allopurinol: penggunaan secara bersama dapat meningkatkan risiko hipersensitivitas. (2) Antasida: menurunkan bioavailabilitas dari benazepril. Penggunaannya harus diberi jeda waktu pemberian, yaitu 1 – 2 jam. (3) Capsaici: memperburuk efek samping batuk. (4) Digoksin: meningkatkan konsentrasi digoksin dalam plasma. (5) Indometasin: mereduksi efek dari benazepril. (6) Litium: meningkatkan kadar litium dalam serum dan gejala keracunan. (7)

Fenotiazin: meningkatkan efek farmakologi fenotiazin. (8) Suplemen kalium dan diuretik hemat kalium: meningkatkan kadar kalium dalam serum (Tatro, 2003).

### Rute pemberian

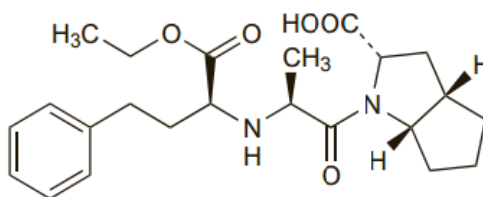
Oral : Tablet (Sweetman, 2009; Brunton *et al.*, 2018).

### Sediaan

**Cibacen®** (Novartis Indonesia) tablet benazepril hidroklorida 5 mg dan 10 mg *divisible* (IAI, 2017).

### 2.4.2.5 Ramipril

#### Struktur



**Gambar 2. 20** Struktur kimia ramipril (Sweetman, 2009).

#### Indikasi

Terapi proteinuria (Barry, 2014; UNC Kidney Center, 2018).

#### Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap ramipril, hipersensitivitas (termasuk angioedema) dengan pengobatan ACE-I sebelumnya (Lacy *et al.*, 2008).

#### Dosis

Terapi proteinuria : 1,25 – 5 mg/hari dan dapat ditingkatkan, hingga dosis maksimum 10 mg/hari (Toto *et al.*, 1996; Kumar *et al.*, 2004).

#### Farmakokinetika

Ramipril yang diberikan secara oral dan diserap dengan cepat dengan konsentrasi puncak tercapai dalam waktu 1 jam; tetapi tidak sampai tingkat penyerapan oralnya mencapai 50% - 60%, absorpsi obat berkurang akibat adanya makanan. Ramipril dimetabolisme menjadi ramiprilat oleh *esterase* di hepar, dan metabolit yang tidak aktif diekskresikan melalui ginjal. Konsentrasi puncak ramiprilat dalam plasma dicapai dalam waktu sekitar 3 jam. Sekitar 56 % ramiprilat terikat dengan protein plasma. Ramipril diekskresikan terutama melalui urin, yaitu sebanyak 60 % dalam bentuk ramiprilat, metabolit lainnya, atau bahkan dalam bentuk yang tidak berubah. Sekitar 40 % dari dosis oral ditemukan dalam feses, yang mana hal ini mewakili ekskresi ramipril yang melalui rute empedu dan

frase obat yang tidak diserap. Ramiprilat memiliki kinetika eliminasi trifasik (nilai  $t_{1/2}$ : 2 - 4 jam, 9 - 18 jam, dan lebih dari 50 jam) Eliminasi trifasik ini disebabkan oleh distribusi ekstensif di semua jaringan (awal  $t_{1/2}$ ), bersihan ramiprilat bebas dari plasma (intermediate  $t_{1/2}$ ), dan disosiasi ramiprilat dari jaringan ACE (terminal panjang  $t_{1/2}$ ). Klirens ramiprilat berkurang pada pasien dengan gangguan ginjal (Lacy *et al.*, 2008; Sweetman, 2009; Brunton *et al.*, 2018; Ashley & Dunleavy, 2019).

### Efek samping

Batuk (7% – 12%), hipotensi (11%), angina (hingga 3%), sinkop (hingga 2%), sakit kepala (1% – 5%), pusing (2% – 4%), lelah (2%), vertigo (hingga 2%), hiperkalemia (1% – 10%), mual / muntah (1% – 2%), nyeri dada non kardiak (1%), disfungsi ginjal (1%), peningkatan serum kreatinin (1% – 2%), peningkatan BUN (1% – 3%), agranulositosis (<1%) (Lacy *et al.*, 2008).

### Interaksi

(1) Allopurinol: penggunaan secara bersama dapat meningkatkan risiko hipersensitivitas. (2) Antasida: menurunkan bioavailabilitas dari ramipril. Penggunaannya harus diberi jeda waktu pemberian, yaitu 1 – 2 jam. (3) Capsaicin: memperburuk efek samping batuk. (4) Digoksin: meningkatkan konsentrasi digoksin dalam plasma. (5) Indometasin: mereduksi efek hipotensi dari ramipril. (6) Litium: meningkatkan kadar litium dalam serum dan gejala keracunan. (7) Fenotiazin: meningkatkan efek hipotensi. (8) Suplemen kalium dan diuretik hemat kalium: meningkatkan kadar kalium dalam serum. (9) *Loop diuretic*: menurunkan efek diuretik (Tatro, 2003).

### Rute pemberian

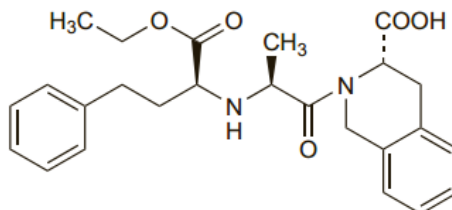
Oral : Kapsul dan tablet (Sweetman, 2009; Ashley & Dunleavy, 2019).

### Sediaan

**Cardace®** (Sanofi Aventis) tablet 2,5 mg dan 5 mg; **Decapril®** (Harsen) tablet 5 mg dan 10 mg; **Enexia®** (Pharos) tablet 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg; **Hyperil®** (Ferron Par) tablet 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg; **Prohytens®** (Novell Pharmaceutical Lab) tablet 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg; **Ramixal®** (Sandoz) tablet 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg; **Vivace®** (Actavis) tablet 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg (IAI, 2017).

### 2.4.2.6 Quinapril HCl

#### Struktur



**Gambar 2. 21** Struktur kimia quinapril (Sweetman, 2009).

#### Indikasi

Terapi proteinuria (UNC Kidney Center, 2018).

#### Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap ramipril, hipersensitivitas (termasuk angioedema) dengan pengobatan ACE-I sebelumnya (Lacy *et al.*, 2008).

#### Dosis

Dewasa : 40 mg/hari dengan dosis maksimum 80 mg/hari (Rahman *et al.*, 2012).

#### Farmakokinetika

Quinapril merupakan *prodrug*, dimetabolisme oleh *hepatic esterase* membentuk metabolit aktif quinaprilat dan metabolit minor lainnya. Quinapril diserap dengan cepat dengan bioavailabilitas obat mencapai 60 % dan terganggu dengan adanya makanan ( $t_{1/2}$  plasma akan tertunda).  $T_{1/2}$  plasma quinaprilat dicapai dalam waktu 2 jam setelah pemberian oral quinapril dan memiliki  $t_{1/2}$  terminal yang mencapai 25 jam yang mungkin disebabkan oleh afinitas pengikatan obat ke jaringan ACE yang tinggi. Quinaprilat akan terikat dengan protein plasma sekitar 97 %. Quinaprilat dan metabolit minor lainnya akan diekskresikan melalui urin (61%) dan feses (37%) (Brunton *et al.*, 2018; Ashley & Dunleavy, 2019).

#### Efek samping

Kemungkinan terjadinya efek samping obat ialah 1 – 10 % yang terdiri dari hipotensi (3%), nyeri dada (2%), demam (4% - 8%), sakit kepala (2% - 6%), kelelahan (3%), kemerahan (1%), hiperkalemia (2%), diare (2%), mual / muntah (1% - 2%), mialgia (2 % - 5%), nyeri punggung (1%) (Lacy *et al.*, 2008).



## Interaksi

(1) Allopurinol: penggunaan secara bersama dapat meningkatkan risiko hipersensitivitas. (2) Antasida: menurunkan bioavailabilitas dari quinapril. Penggunaannya harus diberi jeda waktu pemberian, yaitu 1 – 2 jam. (3) Capsaicin: memperburuk efek samping batuk kering akibat penggunaan lisinopril. (4) Digoksin : meningkatkan konsentrasi digoksin dalam plasma. (5) Indometasin: menurunkan efek samping hipotensi, tetapi meningkatkan risiko hiperkalemia. (6) Litium: meningkatkan kadar litium dalam serum dan gejala keracunan. (7) *Loop diuretics*: menurunkan efek dari *loop diuretics*. (8) Fenotiazin: meningkatkan efek hipotensi. (9) Suplemen kalium dan diuretik hemat kalium: meningkatkan kadar kalium dalam serum. (10) Tetrasiklin: menurunkan absorpsi tetrasiklin (Tatro, 2003).

## Rute pemberian

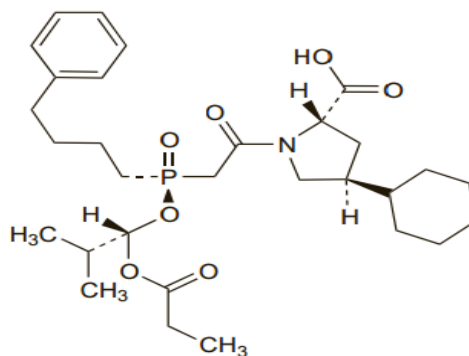
Oral : Tablet (Sweetman, 2009; Ashley & Dunleavy, 2019)

## Sediaan

**Accupril®** (Pfizer) tablet 10 mg dan 20 mg (IAI, 2017).

### 2.4.2.7 Fosinopril Sodium

#### Struktur



**Gambar 2. 22** Struktur kimia fosinopril (Sweetman, 2009).

## Indikasi

Terapi proteinuria (Yi *et al.*, 2006).

## Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap fosinopril atau golongan ACE-I lainnya, atau komponen dalam formulasi, dan angioedema yang diakibatkan oleh pengobatan ACE-I sebelumnya (Lacy *et al.*, 2008).

### Dosis

< 5 tahun	: 5 mg/hari
5 – 10 tahun	: 5 – 7,5 mg/hari
>5 tahun	: 10 mg/hari (Yi <i>et al.</i> , 2006).
Dewasa	: 10 – 80 mg/hari. Dosis dikurangi 5 mg apabila terdapat retensi Na <sup>+</sup> dan hipovolemia (Brunton <i>et al.</i> , 2018).

### Farmakokinetika

Fosinopril diberikan secara oral, kemudian diserap secara perlahan dan tidak lengkap (hanya sekitar 36%). Absorpsi obat tidak dipengaruhi oleh makanan. Selanjutnya, fosinopril dihidrolisis dengan cepat dan sempurna di mukosa gastrointestinal dan hati oleh *hepatic esterase* membentuk metabolit aktif fosinoprilat (75%) dan konjugat glukoronida dari fosinoprilat. Konsentrasi plasma puncak fosinoprilat dicapai dalam waktu 3 jam setelah pemberian dosis oral fosinopril. Sekitar lebih dari 95 % fosinoprilat akan terikat pada protein plasma. Fosinoprilat memiliki  $t_{1/2}$  plasma yang efektif, yaitu 11,5 jam yang secara tidak signifikan akan berubah pada pasien dengan gangguan ginjal. Fosinoprilat diekskresikan dengan melalui urin sebanyak 45 % dan empedu (feses) sebanyak 50 %. Telah dilaporkan bahwa fosinopril juga terdeteksi dalam ASI (Lacy *et al.*, 2008; Sweetman, 2009; Brunton *et al.*, 2018; Ashley & Dunleavy, 2019).

### Efek samping

Efek samping obat dengan persentase > 10 % adalah demam (2% – 12%), sedangkan efek samping lain terjadi dengan persentase 1 – 10 %, terdiri atas batuk (2% - 10%), hipotensi (1% - 2%), sakit kepala (3%), kelelahan (1% -2%), hiperkalemia (2,6%), mual muntah (1,2% - 2,2%), infeksi saluran pernapasan atas (2%), palpitasi (1%) (Lacy *et al.*, 2008).

### Interaksi

(1) Allopurinol: penggunaan secara bersama dapat meningkatkan risiko hipersensitivitas. (2) Antasida: menurunkan bioavailabilitas dari fosinopril. (3) Capsaicin: memperburuk efek samping batuk. (4) Digoksin: meningkatkan konsentrasi digoksin dalam plasma. (5) Indometasin: mereduksi efek hipotensi dari ramipril. (6) Litium: meningkatkan kadar litium dalam serum dan gejala keracunan. (7) Fenotiazin: meningkatkan efek farmakologi fenotiazin. (8)

Suplemen kalium dan diuretik hemat kalium: meningkatkan kadar kalium dalam serum (Tatro, 2003).

**Rute pemberian**

Oral : Tablet (Sweetman, 2009; Ashley & Dunleavy, 2019).

**Sediaan**

**Fovas 10®** (Cadila) 10 mg, 20 mg, dan 40 mg (medscape.com, 2010).

